МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

ИНТЕГРАЦИЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Сборник статей
Международной научно-практической конференции

Чебоксары, 13–14 ноября 2025 г.

Чебоксары
2025

MINISTRY OF SCIENCE AND HIGHER EDUCATION
OF THE RUSSIAN FEDERATION
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“I.N. Ulianov Chuvash State University”

CLINICAL PHARMACOLOGY

INTEGRATION OF SCIENCE AND PRACTICE

Collected articles
International Scientific and Practical Conference

Cheboksary, November 13–14, 2025

Cheboksary
2025

УДК 615(063)
ББК Р281я43
К49

Печатается по решению Ученого совета
Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова

К49 **Клиническая** фармакология: интеграция науки и практики: сб. ст. Междунар. науч.-практ. конф. (Чебоксары, 13–14 ноября 2025 г.) / под ред. С.И. Павловой, А.А. Ибрагимовой; Чуваш. гос. ун-т им. И.Н. Ульянова. – Чебоксары, 2025. – 340 с.

ISBN 978-5-7677-3985-1

Представлены материалы Международной научно-практической конференции «Клиническая фармакология: интеграция науки и практики» (Чебоксары, 13–14 ноября 2025 г.). Опубликованы труды ведущих специалистов Чувашского госуниверситета, врачей и ученых из России, Китая, Беларуси, Узбекистана, Казахстана, Египта, Армении, Индии, Кыргызстана по вопросам современных достижений фундаментальной и клинической фармакологии, а также работы молодых ученых.

Для врачей, ученых, преподавателей медицинских вузов, аспирантов, ординаторов и студентов медицинского профиля.

ISBN 978-5-7677-3985-1

УДК 615(063)
ББК Р281я43

UDC 615(063)
LBC Р281я43
С61

Published by the decision of the Academic Council of the Ulianov Chuvash State University

Clinical Pharmacology: Integration of Science and
С61 practice: collected of articles of the International Scientific and Practical Conference (Cheboksary, November 13–14, 2025) / edited by S.I. Pavlova, A.A. Ibragimova; I.N. Ulianov Chuvash State Univ. – Cheboksary, 2025. – 340 p.

ISBN 978-5-7677-3985-1

The edited volume presents the materials of the International Scienitific and Practical Conference "Clinical Pharmacology: Integration of Science and practice" (Cheboksary, November 13–14, 2025). They contain the works of leading specialists of the Chuvash State University, researchers and doctors from Russia, China, Belarus, Uzbekistan, Kazakhstan, Egypt, Armenia, India, Kyrgyzstan on the latests achievements of fundamental and clinical pharmacology, and also the works of young scientists are presented.

The materials are aimed at doctors, researchers, medical educators, residents, PhD students and undergraduate medical students.

UDC 615(063)
LBC Р281я43

ISBN 978-5-7677-3985-1

Уважаемые участники конференции!

Организационный комитет Международной научно-практической конференции «Клиническая фармакология: интеграция науки и практики» рад приветствовать вас на научном форуме.

Современная клиническая фармакология базируется на междисциплинарном сотрудничестве и объединяет фундаментальные и клинические науки и практики, интегрируя усилия исследователей и врачей для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии. В настоящее время в центре внимания клинической фармакологии – персонализированная фармакотерапия, включая фармакогенетику, лекарственный мониторинг, совершенствование системы фармаконадзора, рациональное использование лекарственных средств, базирующиеся на сочетании мудрости, опыта, эмпатии врача и технологий искусственного интеллекта.

Уверены, что наша конференция станет платформой для открытого обмена знаниями и практическим опытом, позволит обсудить актуальные проблемы медицины и здравоохранения, а также поможет найти пути их решения. Объединение профессиональных компетенций участников конференции является важнейшей основой дальнейшего развития клинической фармакологии и медицины в целом.

Выдержки из научных докладов, представленные в сборнике, отражают широкий спектр исследований и практических достижений, которые, несомненно, будут полезны для дальнейшей работы и станут стимулом для новых идей и проектов.

Желаем плодотворной работы, научного вдохновения, новых профессиональных контактов, которые укрепят взаимодействие науки и практики в интересах прогресса науки и здоровья пациентов!

Организационный комитет конференции

Dear conference participants!

The Organizing Committee of the International Scientific and Practical Conference "Clinical Pharmacology: Integration of Science and Practice" is pleased to welcome you to this important scientific forum.

Modern clinical pharmacology is based on interdisciplinary collaboration and combines fundamental and clinical sciences and practices, integrating the efforts of researchers and doctors to improve the effectiveness and safety of pharmacotherapy. Today, the focus of clinical pharmacology is on personalized pharmacotherapy, including pharmacogenetics, drug monitoring and improvement of the pharmacovigilance system and rational use of medicines based on a combination of wisdom, experience, empathy and artificial intelligence technologies.

We are confident that our conference will become a platform for the open exchange of knowledge and practical experience, will allow discussing current problems of medicine and healthcare and will also help to find ways to solve them. Combining the professional competencies of the participants is the most important basis for the further development of clinical pharmacology and medicine in general.

Excerpts from scientific reports presented in the collection reflect a wide range of research and practical achievements that will undoubtedly be useful for your work and will become an incentive for new ideas and projects.

We wish you seminal work, scientific inspiration and new professional contacts that will strengthen the interaction of science and practice in the interests of scientific progress and patient health!

Conference Organizing Committee

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И СКРИНИНГ

PHARMACOLOGICAL MODELING AND SCREENING

О-АМИНОАЦИЛ-ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ И ОЦЕНКА ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

А.К. Брель[1], Г.Р. Рахманбердиев[2], Л.Н. Ниязов[3]
[1]Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия;
[2]Ташкентский институт химической технологии, Ташкент, Узбекистан;
[3]Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан

Аннотация. Осуществлен синтез простых эфиров гидроксибензойных кислот путем их взаимодействия с хлорангидридами N-ацетилированных оптически неактивных аминокислот, таких как глицин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), таурин и дипептид глицилглицин. Для определения качественного и количественного состава реакционных масс были использованы следующие методы анализа: тонкослойная хроматография, спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР-спектроскопия). С помощью онлайн-платформы ChemAxon проведен теоретический расчет величин-дескрипторов, таких как гидрофильно-липофильный баланс (LogP, LogD), pKa, мультипараметр CNS MPO, описывающий влияние веществ на ЦНС, а также осуществлен виртуальный скрининг синтезированных О-аминоацил-производных гидроксибензойных кислот на наличие у них кардиотоксичности (как активность в отношении гена hERG). Установлено, что большинство синтезированных веществ являются гидрофильными, безопасными, т.е. не будут иметь негативного действия на сердечную деятель-

ность и, с большой вероятностью, могут стать пролекарствами для лечения заболеваний ЦНС. Результаты исследований с использованием PASS Online и PASS Antibac позволили спрогнозировать биологическую активность изученных соединений: полученные простые эфиры гидроксибензойных кислот могут ингибировать ферменты, обеспечивающие функционирование разных органов, в сочетании с антибактериальной активностью.

Ключевые слова: гидроксибензойные кислоты, глицин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), таурин, глицилглицин, PASS, ChemAxon, биологическая активность.

O-AMINOACYL-DERIVATIVES OF HYDROXYBENZOIC ACIDS AND EVALUATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

A.K. Brel[1], G.R. Rakhmanberdiev[2], L.N. Niyazov[3]
[1]Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;
[2]Tashkent Institute of Chemical Technology, Tashkent, Uzbekistan;
[3]Bukhara State Medical Institute
named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan

Abstract. The synthesis of simple esters of hydroxybenzoic acids was carried out by their interaction with chloranhydrides of N-acetylated optically inactive amino acids, such as glycine, gamma-aminobutyric acid (GABA), taurine, and the dipeptide glycylglycine. The following analytical methods were used to determine the qualitative and quantitative composition of the reaction mixtures: thin-layer chromatography and nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR spectroscopy). Using the ChemAxon online platform, theoretical calculations of descriptors such as hydrophilic-lipophilic balance (LogP, LogD), pKa, and the CNS MPO multiparameter, which describes the impact of substances on the central nervous system, were performed. Additionally, virtual screening of the synthesized O-aminoacyl derivatives of hydroxybenzoic acids was conducted to assess their cardiotoxicity (specifically, activity related to the hERG gene). It was established that the majority of the synthesized compounds are hydrophilic, safe—unlikely to have a negative effect on cardiac activity—and, with high probability, could serve as prodrugs for the treatment of central nervous system disorders. The results of studies using PASS Online and PASS Antibac allowed the prediction of the biological activity of the studied compounds: the obtained simple

esters of hydroxybenzoic acids may inhibit enzymes responsible for the functioning of various organs, in combination with antibacterial activity.

Keywords: hydroxybenzoic acids, glycine, gamma-aminobutyric acid (GABA), taurine, glycylglycine, PASS, ChemAxon, biological activity.

Введение. Гидрокси- и метоксибензойные кислоты представляют собой важные производные бензойной кислоты, обладающие уникальными физико-химическими свойствами благодаря наличию гидроксильной (–OH) и метоксильной (-OCH_3) групп. Эти соединения находят широкое применение в фармацевтической и химической промышленности, включая производство лекарств, полимеров и агрохимикатов. Актуальность исследования обусловлена необходимостью разработки экологически безопасных и эффективных методов синтеза, а также изучением их биологической активности.

Амиды и эфиры гидроксибензойных кислот обладают широким спектром биологической активности. В частности, известно, что в зависимости от строения заместителей, сложные эфиры гидроксибензойных кислот способны проявлять жаропонижающую, анальгетическую, противовоспалительную активности, N-гидроксибензоил производные – кардиопротекторную, ноотропную, церебропротекторную.

Целью данной работы является синтез ряда производных 2-, 3-, 4-гидроксибензойных кислот на основе оптически неактивных аминокислот (глицина, ГАМК и таурина), а также дипептида (глицилглицина), для последующего изучения их биологической активности и возможного расширения списка перспективных лекарственных препаратов и области их применения в медицине. К настоящему времени авторами накоплен большой опыт получения производных гидроксибензойных кислот различного строения, подобраны оптимальные условия их синтеза и установлены основные структурные особенности (дескрипторы), влияющие на физиологическую активность. Настоящая работа является продолжением и развитием исследований по синтезу малотоксичных биологически активных веществ в ряду O- и N-замещенных производных гидроксибензойных кис-

лот и посвящена разработке доступных препаративных методов синтеза таких соединений, выявлению взаимосвязи между структурой и биологической активностью веществ, обладающих выраженными терапевтическими свойствами. Так известно, что липофильность и липофобность играют важнейшие роли в определении биологического отклика. Многие органические соединения потенциально обладают фармакологическим действием. Чтобы спрогнозировать возможный спектр действия вещества, можно использовать веб ресурс PASS Online. Теоретический расчет гидрофильно-липофильного баланса (LogP и LogD) и других важных параметров позволяет определить наиболее перспективные образцы для последующих биологических исследований.

Материалы и методы. С этой целью были отработаны условия реакции ацетилирования следующих аминокислот: аминоуксусной (глицина), ГАМК, таурина и дипептида глицилглицина. Отработаны препаративные методики их синтеза. Реакцию ацетилирования аминокислот осуществляли в пятикратном избытке уксусного ангидрида. Выход ацетилированных аминокислот составлял от 65 до 90%. Все полученные N-ацетилпроизводные указанных аминокислот представляют собой белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде. Для получения хлорангидридов N-ацетилированных аминокислот, в том числе и гидроксибензойных кислот, был применен предложенный и запатентованный авторами улучшенный способ, в котором в качестве хлорирующего агента используется оксалилхлорид [1]. По предложенному методу хлорангидриды кислот получены с выходами до 91% с высокой степенью чистоты. Синтезированные ацилхлориды аминокислот использовались для О-ацилирования фенольного гидроксила гидроксибензойных кислот (2-гидроксибензойной (салициловой), 3-гидроксибензойной, 4-гидроксибензойной) по реакции Шоттена-Баумана в среде ДМФА в водно-щелочном растворе в присутствии NaOH по методике, описанной авторами ранее.

Результаты и обсуждение. Так, нарушение последовательной активации аргиназы, участвующей в катаболизме аргинина, может приводить к хроническому воспалению, замедленному заживлению ран и их рецидивам особенно у больных

сахарным диабетом, у веществ высока вероятность проявления ингибирующего действия на аргиназу. Есть данные, что энтеротоксин фрагилизин является микробным мотиватором возникновения колоректального рака у человека, соединения могут стать перспективными ингибиторами фрагилизина. Деацетилазы находятся в комплексе с репрессором генной активности. Нейромодуляторные свойства полиаминов определяют их различные эффекты на ЦНС. Определение содержания по лиаминов представляет практическую значимость для разработки их в качестве маркеров различных патологических процессов. Их концентрация резко увеличивается у больных саркомой, потенциальное ингибирующее действие на полиаминтранспортной АТФазу имеет IIс. Инфекции, связанные с мукозитом, часто обусловлены бактериальной флорой ротовой полости (грамположительной) и кишечника (грамотрицательной и анаэробной), грибами рода Candida и герпес-вирусами. Это часто регистрируемое и потенциально опасное осложнение противоопухолевой терапии.

Выводы. С помощью реакции Шоттена-Баумана были синтезированы простые эфиры гидроксибензойных кислот путем их О-ацилирования ацетилпроизводными глицина, ГАМК, таурина и глицилглицина. Анализ данных расчетов биологической активности PASS показал, что синтезированные соединения могут представлять интерес для дальнейшего исследования в качестве потенциальных лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Pat. 2601309 Russian Federation, MPK: C07C 51/58, C07C 65/03, C07C 65/10. Improved method of producing acid chlorides of hydroxybenzoic acids / Brel A. K., Lisina S. V., Popov S. S. // Federal State Government-Financed Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Fed eration; zajavl. 21.07.2015; opubl. 10.11.2016 Bjul. № 31. 8 s.

2. Brel A. K., Lisina S. V., Budaeva Y. N. Hydroxybenzoyl chlorides in the synthesis of conjugates with biologically active dipeptides // J. Org. Chem. 2021. Vol. 57, № 4. P. 540–544.

3. Biological activity of fullerenes – reality and prospects / M. A. Dumpis [et al.] // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2018. Vol. 1, № 16. P. 4–20.

4. Ogura K., Sato T., Yuki H. Support Vector Machine model for hERG inhibitory activities based on the integrated hERG database using descriptor selection by NSGA-II // Sci Rep. 2019. Vol. 9. P. 12220.

5. Central Nervous System Multiparameter Optimization Desirability: Application in Drug Discovery / T. Wager [et al.] // ACS Chemical Neuroscience. 2016. Vol. 7, № 6. P. 767–775.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ КРИОПИРИН-АССОЦИИРОВАННОГО ПЕРИОДИЧЕСКОГО СИНДРОМА

М.В. Богданьянц
Астраханский государственный
медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. В статье представлен всесторонний взгляд на современное лечение криопирин-ассоциированного периодического синдрома (CAPS), приведено описание актуальных терапевтических подходов с обзором перспективных направлений. Среди существующих схем лечения выделены анакинра, канакинумаб и рилонацепт, относящиеся к группе ингибиторов IL-1β. Рассмотрены новейшие направления и перспективы терапии: ингибиторы NF-κB, антитела против IL-1α и IL-1β, модуляторы активности каспазы-1, генотерапия и технологии адресной доставки препаратов с помощью нанотехнологий.

Ключевые слова: мутации гена NLRP3, криопирин, канакинумаб, анакинра, ингибиторы IL-1β, ингибиторы NF-κB, каспаза-1, генотерапия, нанотехнологии.

MODERN ASPECTS OF PHARMACOTHERAPY OF CRYOPYRINE-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME

M.V. Bogdanyants
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The article provides a comprehensive overview of the current treatment options for Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS), combining a description of existing therapeutic approaches with a review of promising areas. Among the existing treatment regimens, anakinra, canakinumab, and rilonacept, which belong to the group of IL-1β inhibitors, stand out. The article also discusses the latest trends and prospects in therapy, including NF-kB inhibitors, antibodies against IL-1α

and IL-1β, caspase-1 activity modulators, gene therapy, and targeted drug delivery technologies using nanotechnology.

Keywords: NLRP3 gene mutations, cryopyrin, canakinumab, anakinra, IL-1β inhibitors, NF-kB inhibitors, caspase-1, gene therapy, nanotechnology.

Введение. Криопиринассоциированные периодические синдромы (CAPS) являются группой редких аутовоспалительных заболеваний, обусловленных мутациями гена NLRP3, кодирующего белок криопирин. CAPS включает три основных формы: семейную холодовую крапивницу (FCAS), Muckle-Wells синдром (MWS) и невритическую амилоидозную болезнь (NOMID). Все формы связаны с мутацией гена NLRP3, приводящей к аномальной активации инфламмасомы и избыточному синтезу интерлейкина-1 бета (IL-1β) [1]. Проявляются хроническими рецидивирующими приступами лихорадки, артрита, кожных высыпаний и вовлечением различных органов и систем организма. CAPS существенно ухудшают качество жизни пациентов и требуют специфической медикаментозной коррекции. Современные рекомендации предполагают раннюю диагностику и назначение биологической терапии для профилактики прогрессирования заболевания и минимизации риска инвалидизирующих последствий [2, 3]. Болезни группы CAPS в настоящее время невозможно излечить, так как они являются генетическими заболеваниями. Тем не менее, благодаря значительному прогрессу в понимании этих нарушений, теперь стали доступны новые перспективные препараты для лечения CAPS, которые активно изучаются с целью определения их долгосрочного эффекта.

Цель настоящего обзора заключается в анализе и обобщении сведений об актуальных и перспективных направлениях фармакотерапии CAPS.

Материалы и методы. Проведен систематический обзор литературы, включающий исследования, опубликованные в международных базах данных PubMed, Scopus и Cochrane Library за последние десять лет. Отбор статей осуществлялся на основании релевантности тематике и методологического качества исследований.

Результаты и обсуждение. CAPS представляют собой серьезные аутоиммунные нарушения, характеризующиеся хронической активацией воспалительных процессов вследствие дефекта в гене

NLRP3. Эффективность лечения CAPS определяется способностью блокировать активность IL-1β. Наиболее изученными и широко применяемыми препаратами являются ингибиторы IL-1β [3].

Первый препарат из этой группы – Анакинра: растворимый рецептор IL-1R, предотвращающий связывание IL-1β с клеточными рецепторами. Его применение ограничено необходимостью ежедневных инъекций и возможным снижением приверженности лечению. Взрослые пациенты получают по 100 мг/сутки подкожно ежедневно. Детям старше двух лет дозировка рассчитывается индивидуально: 2 мг/кг/день подкожно, максимальная суточная доза – 100 мг. Еще одним препаратом, подавляющим ИЛ-1, является Рилонацепт. Необходимы еженедельные подкожные инъекции.

Высокий уровень эффективности и безопасности отмечен при регулярном применении Канакинумаба – моноклонального антитела, нацеленного непосредственно на блокировку активного интерлейкина-1β [1–3]. Начальная доза: 150 мг каждые 8 недель (или индивидуально подобранная врачом доза). У детей младше 4 лет расчет ведется исходя из веса ребенка (2–4 мг/кг ежемесячно или каждые 8 недель). Однако фармакологическая блокада ИЛ-1 должна поддерживаться в течение длительного времени, возможно всю жизнь.

Перспективы лечения CAPS характеризуются формированием новой интегральной концепции терапевтических вмешательств. Внимание исследователей привлекают ингибиторы NF-κB, угнетающие активность транскрипционного фактора NF-κB, и ослабляющие воспалительный каскад, связанный с повреждением тканей. Разрабатываются также специфические антитела, предназначенные для одновременной нейтрализации IL-1α и IL-1β, что создаёт предпосылки для существенного повышения терапевтической эффективности.

Следующее направление представлено модуляторами активности каспазы-1, воздействующими на образование активного IL-1β и создающими дополнительные точки для терапевтического воздействия. Четвертым и крайне перспективным направлением выступает генотерапия, нацеленная на устранение первичного генетического дефекта гена NLRP3, являющееся основой CAPS.

Такой подход способен кардинальным образом трансформировать саму парадигму лечения, предоставляя возможность

избавиться от причин заболевания на молекулярном уровне. Параллельно развиваются методы точной доставки лекарственных препаратов, использующие нанотехнологии, что повышает эффективность и адресность терапии.

Выводы. Новейшие направления и перспективы терапии формируют современную концептуальную платформу, нацеленную на превращение CAPS в заболевание с управляемым течением, высоким уровнем контроля симптомов и минимальным риском серьёзных осложнений.

Список литературы

1. Аутовоспалительные заболевания в практике врача неонатолога и педиатра: клинические наблюдения / Т. В. Белоусова [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. 2023. Т. 102, № 6. С. 134–140.

2. Клинические рекомендации – Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках). 2023 [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/758_1 (дата обращения: 25.08.2025).

3. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative / S. Hansmann [et al.] // Pediatr Rheumatol. 2020. Vol. 18. PP. 17.

МОРФОЛОГИЯ ТИМУСА КРЫС НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ СЕЛЕНА

Н.В. Бубнова, Л.М. Меркулова, О.Ю. Кострова, Н.Ю. Тимофеева, Е.С. Самакина

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Аннотация. Цель исследования – оценить изменения в морфологии тимуса крыс через 1 и 2 месяца после введения селена в дозе 20 мкг/кг массы в сутки в течение 1 месяца. Исследование выполнено на 35 крысах-самцах линии Wistar, которые были разделены на 2 группы: 1-я – интактные особи, 2-я – животные, которые ежедневно получали селен с водой в дозировке 20 мкг/кг массы тела в сутки. Оценивали результаты окраски гематоксилином и эозином и иммуногистохи-

мическими методами. На всех сроках наблюдения отмечается увеличение количества CD3, CD21, CD68^{+}-клеток, показателей клеточной пролиферации и апоптоза. Выявлено, что на фоне приема селена происходят изменения в морфологии тимической дольки.

Ключевые слова: тимус, селен, морфометрия, иммуногистохимические реакции.

THE MORPHOLOGY OF THYMUS RAT AGAINST THE INTRODUCTION OF SELENIUM

N.V. Bubnova, L.M. Merkulova, O.Yu. Kostrova, N.Yu. Timofeeva, E.S. Samakina
I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract. The aim of the study was to evaluate changes in the morphology of the thymus in rats 1 and 2 months after selenium administration at a dose of 20 μg/kg of body weight per day for 1 month. The study was performed on 35 male Wistar rats, which were divided into 2 groups: 1st – intact individuals, 2nd – animals that received selenium daily with water at a dose of 20 μg/kg of body weight per day. The results of hematoxylin and eosin staining and immunohistochemical methods were evaluated. At all observation periods, there was an increase in the number of CD3, CD21, and CD68+ cells, as well as indicators of cell proliferation and apoptosis. It was found that selenium intake causes changes in the morphology of the thymic lobe.

Keywords: thymus, selenium, morphometry, immunohistochemical reactions.

Актуальность. В современном обществе широко пропагандируется здоровый образ жизни, сочетающий в себе регулярную физическую активность и правильное питание. Протективный эффект используемых в пищу овощей и фруктов был изучен в ряде работ, посвященных исследованию опухолей пищеварительной системы, в частности, ротовой полости, глотки, пищевода, желудка, толстого кишечника, а также легких [4]. Содержащиеся в продуктах клетчатка и активные вещества, такие как бета-каротин, витамины С, Е и селен обладают выраженным антиоксидантным эффектом, благодаря чему замедляется развитие новообразований [3]. Селен относится к эссенциальным микроэлементам, который оказывает значительное положительное влияние на иммунную систему [1]. Данный микроэлемент обла-

дает доказанным антиканцерогенным, противовоспалительным и иммуностимулирующим действием, в основе которых лежит предотвращение повреждения иммунных клеток, вызванного окислительным стрессом [2].

Цель исследования – оценить изменения в морфологии тимуса крыс через 1 и 2 месяца после введения селена в дозе 20 мкг/кг массы в сутки в течение 1 месяца.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 35 крысах-самцах линии Wistar. Условия содержания и обращение с используемыми в эксперименте животными соответствовали Директиве Европейского парламента и Совета от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, которых используют для научных целей» (2010/63/EU). Животные были разделены на две группы: первая (контрольная) – интактная (n = 15) и вторая (опытная) – крысы (n = 20), получившие ad libitum питьевую бутилированную воду с добавлением селенита натрия в дозировке 20 мкг/кг массы тела в сутки в пересчете на селен, ежедневно в течение 30 дней. Животных выводили из эксперимента через 1 и 2 месяца с момента окончания приема селена. Объект исследования – тимус крыс-самцов. Гистологические препараты изготавливали по стандартным методикам. Иммуногистохимические реакции проводили с применением моноклональных антител (МКАТ) и поликлональных антител (ПКАТ) фирмы Santa Cruze (США) и NovoCastra (Великобритания): 1) МКАТ к CD3 для идентификации зрелых тимоцитов; 2) МКАТ к CD 21 для идентификации В-лимфоцитов; 3) МКАТ к CD68 для идентификации макрофагов в структурах тимопоэтического и нетимопоэтического микроокружения долек тимуса; 4) ПКАТ к белку p53 для идентификации апоптотически измененных клеток в структурах дольки тимуса; 5) МКАТ к маркеру клеточной пролиферации Ki-67 для идентификации клеток, находящихся в митотической, G1-, S- и G2-фазах клеточного цикла. Площадь мембранной и цитоплазматической иммуногистохимической реакции определяли посредством автоматического выделения и подсчета площади интересующего цветового спектра (окрашенного DAB) по отношению к площади всего снимка. Полученные числовые значения переводились в процентное отношение к общей площади снимка. Пролиферативно-апоптический индекс определяли по соотношению

количества пролиферирующих клеток к количеству апоптических клеток. Статистическая обработка полученных цифровых данных проводилась с помощью пакета программ Microsoft Office.

Результаты. Через 1 месяц после окончания приема селена масса тимуса не отличалась от таковой у интактных крыс и равна 216,81±2,52 мг. $M_{отн}$ = 0,084%. Через 2 месяца масса тимуса достоверно (p = 1,0695E-11) увеличилась на 20% по отношению к предыдущему сроку наблюдения и на 31% при сравнении с массой тимуса интактных животных (p = 6,8352E-16). $M_{отн}$ = 0,097%.

На срезах долек тимуса, окрашенных гематоксилином и эозином, визуализировалось большое количество кровеносных сосудов в мозговом веществе на всех сроках наблюдения. Корково-мозговой индекс через 1 и 2 месяца после окончания приема селена равен 2,3±0,12 и 1,89±0,9 соответственно.

Через 30 дней после завершения приема селена в корковом веществе отмечалось снижение экспрессии $CD3^+$-клеток в 1,4 раза (до 26,71±0,1%), в то время как в мозговом веществе наблюдалось их двукратное увеличение (до 43,0±0,03%) по сравнению с интактной группой, а через 2 месяца увеличилась в 2,3 раза в корковом веществе и незначительно в мозговом веществе.

В-лимфоциты в корковом веществе долек тимуса через 1 месяц после окончания приема селена сохраняли численность, сопоставимую с таковой у интактных животных. В то же время, в мозговом веществе наблюдалось двукратное увеличение количества В-лимфоцитов, достигая 0,92±0,005%. Через 2 месяца в корковом слое тимусной дольки было зафиксировано резкое возрастание $CD21^+$-клеток в 4,8 раза. При этом в мозговом слое количество В-лимфоцитов оставалось на прежнем уровне.

Иммуногистохимический анализ с антителами к CD68 через 1 месяц после окончания приема селена выявил значительное увеличение числа макрофагов как в корковом (в 5,4 раза), так и в мозговом веществе (в 2,2 раза) по сравнению с интактной группой. Через 2 месяца в мозговом веществе наблюдалось более выраженное увеличение – в 1,5 раза, достигнув значений 2,08±0,01%, в то время как в корковом веществе этот показатель составил 1,21±0,05% относительно предыдущего срока.

Спустя 1 месяц после окончания приема селена наблюдалось усиление экспрессии p53 в 2 раза в мозговом веществе тимуса по

сравнению с интактными животными, а через 2 месяца увеличилась в 1,2 раза в корковом веществе и не изменялась в мозговом веществе по сравнению с предыдущим сроком наблюдения.

Использование маркера Ki-67 через 1 месяц выявило, что в корковом веществе тимуса ядерная реакция не отличалась от таковой у интактных животных, а в мозговом веществе отмечалось увеличение количества Ki-67$^+$- клеток в 1,5 раза. Пролиферативно-апоптическое соотношение в корковом и мозговом веществе составляло 93,4:1 и 45,5:1 соответственно. Через 2 месяца в клетках коркового вещества количество Ki-67$^+$-клеток увеличивается на 14%, а в мозговом веществе – в 1,5 раза в сопоставлении с предыдущим сроком наблюдения. Пролиферативно-апоптическое соотношение в корковом и мозговом веществе составляло 81,5:1 и 62,1:1 соответственно.

Через 1 месяц после окончания приема селена была установлена прямая умеренная взаимосвязь (r_s = 0,399, $p < 0,05$) в корковом веществе тимуса между количеством p53$^+$-клеток и клеточной пролиферацией. Через 2 месяца в мозговом веществе тимуса между количеством CD3$^+$-клеток и клеточной пролиферацией установлена значимая ($p < 0,05$) отрицательная заметная корреляция (r_s = -0,613). В корковом веществе тимуса была выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) обратная корреляция умеренной силы (r_s = -0,320) между числом p53$^+$-клеток и клеточной пролиферацией. Вычислена обратная заметная корреляционная связь (r_s = -0,523, $p < 0,05$) в мозговом веществе тимуса между количеством p53$^+$ и уровнем макрофагов.

Выводы. Таким образом, было выявлено, что прием селена в течение 1 месяца приводит к изменениям в морфологии тимуса, что проявляется увеличением числа исследуемых клеток. Обнаруженные корреляционные связи между экспрессией p53, клеточной пролиферацией и иммунными клетками указывают на сложные взаимосвязи в тимусе и потенциальную роль селена в модуляции иммунного ответа.

Список литературы

1. Immunomodulatory roles of selenium nanoparticles: Novel arts for potential immunotherapy strategy development / G. Chen [et al.] // Front Immunol. 2022. Vol. 13. P. 956181.

2. Kieliszek M., Bano I. Selenium as an important factor in various disease states – a review // EXCLI J. 2022. Vol. 21. P. 948–966.

3. Synergistic effects of dietary selenium nanoparticles and vitamin C improve growth performance, immune response, and antioxidant status of juvenile common carp (Cyprinus carpio) / N. Saremi [et al.] // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2024. Vol. 86. P. 127530.

4. Associations between plant-based dietary patterns and risks of type 2 diabetes, cardiovascular disease, cancer, and mortality – a systematic review and meta-analysis / Y. Wang [et al.] // Nutr J. 2023. Vol. 22, № 1. P. 46.

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ВИЧ

Т.А. Бурханова, Д.Д. Исмагилова, А.Н. Фарман,
Чувашский государственный университет
имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Аннотация. Анализируются современные подходы к терапии ВИЧ-инфекции, направленные на преодоление ключевых проблем стандартного лечения: токсичности, развития резистентности и необходимости пожизненного приема препаратов. Рассматриваются перспективные стратегии, включая пролонгированные формы антиретровирусных средств, иммунотерапию и генетические методы лечения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, функциональное излечение, длительная терапия.

MODERN PERSPECTIVES OF HIV THERAPY

T.A. Burhanova, D.D. Ismagilova, A.N. Farman
I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract. Analyzing modern approaches to HIV treatment aimed at overcoming the key problems of standard treatment: toxicity, development of resistance and the need for lifelong use of drugs. Promising strategies are being considered, including extended forms of antiretroviral drugs, immunotherapy and genetic therapies.

Keywords: HIV infection, antiretroviral therapy, functional cure, long-term therapy, functional cure.

Актуальность. ВИЧ остается глобальной угрозой: в 2024 году зарегистрировано 40,8 млн инфицированных, включая 1,3 млн

новых случаев. Современная терапия позволяет контролировать вирус, но имеет ограничения, связанные с токсичностью, резистентностью и необходимостью пожизненного приема. Это снижает приверженность лечению и требует разработки более безопасных, удобных и длительно действующих подходов, способных обеспечить надежный контроль над инфекцией и приблизить функциональное излечение.

Цель: заключается в анализе современных и перспективных направлений терапии ВИЧ-инфекции, направленных на преодоление ограничений стандартного лечения и обеспечение долгосрочного контроля над вирусом.

Материалы и методы: В работе проанализированы современные и перспективные подходы к терапии ВИЧ-инфекции на основе публикаций в Nature Communications, New England Journal of Medicine, статья с сайта БИОпрепараты и пресс-релизов Hookipa Pharma. Основное внимание уделялось эффективности, безопасности и ограничениям существующих методов лечения.

Статистика. По состоянию на конец 2024 года число людей, живущих с ВИЧ в мире, составляло около 40,8 миллиона [37,0–45,6 млн], из которых 1,4 миллиона [1,1–1,8 млн] – дети в возрасте 0–14 лет, а 39,4 миллиона [35,7–44,0 млн] – взрослые старше 15 лет. В 2024 году было зарегистрировано около 1,3 миллиона новых случаев ВИЧ-инфекции [2]. В России число инфицированных превышает 1,2 миллиона человек, в Чувашской Республике за тот же период выявлено 4 721 случай, из которых 332 были диагностированы в 2024 году [4]. Эти данные демонстрируют масштаб и актуальность проблемы ВИЧ, подчеркивая необходимость разработки безопасных, эффективных и долгосрочных подходов к терапии и контролю над инфекцией.

Новые препараты. Ленакапавир является первым в своём классе ингибитором капсида ВИЧ-1, который связывается с капсидным белком p24, нарушает сборку вирусных частиц и препятствует их высвобождению, обеспечивая длительный контроль вирусной нагрузки при минимальной токсичности; препарат вводится подкожно два раза в год, что значительно упрощает терапию по сравнению с ежедневным приёмом таблеток [6]. Экспериментальные вакцины HTI и HB-500 активируют специфический Т-клеточный ответ, стимулируют CD8+ Т-лимфоциты

и NK-клетки, способствуют презентации антигенов дендритными клетками, усиливают выработку интерферонов и провоспалительных цитокинов, а также могут реактивировать латентный вирус, делая его уязвимым для иммунной системы и позволяя контролировать инфекцию без постоянной терапии [3], [4]. Российские разработки КомбиМаб-1 и КомбиМаб-2 используют аденоассоциированные вирусные векторы для доставки генов, кодирующих широкий спектр нейтрализующих антител, которые связываются с различными эпитопами вируса, предотвращают его распространение и обеспечивают долгосрочную защиту [1]. Совокупность этих стратегий отражает современные тенденции в терапии ВИЧ, акцентируя внимание на безопасности, длительном действии, активации врожденного и адаптивного иммунитета и персонализированном подходе, что приближает перспективу функционального излечения инфекции и повышает качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Исследование защитной эффективности препарата КомбиМаб-2 против вируса иммунодефицита человека типа 1 на мышах, гуманизированных CD4+ Т-лимфоцитами [Электронный ресурс] / Д. С. Леонтьев [и др.] // CYBERLENINKA : [сайт]. URL: https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-3-312-321 (дата обращения: 24.08.2025).

2. Мировая статистика по ВИЧ [Электронный ресурс] // UNAIDS : [сайт]. URL: https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet (дата обращения: 18.08.2025).

3. HOOKIPA Pharma Announces Enrollment Completion of Phase 1b Clinical Trial Evaluating HB-500 for the Treatment of HIV [Электронный ресурс]. URL: https://ir.hookipapharma.com/news-releases/news-release-details/hookipa-pharma-announces-enrollment-completion-phase-1b-clinical/ (дата обращения: 22.08.2025).

4. Статистика ВИЧ, Чувашская Республика [Электронный ресурс] // БУ ЧР «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» Министерства здравоохранения Чувашской Республики : [сайт]. URL: https://rc-spid.med.cap.ru/UserFiles21/rc-spid/sitemap/doc/9125d781-2283-4c29-9883-afc82b6be98c/spidinfo-49%281%29.pdf (дата обращения: 22.08.2025).

5. Safety, immunogenicity and impact on viral rebound of HTI vaccines in combination with TLR7 agonist for early-stage HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled phase 2a trial [Электронный ресурс] /

L. Bylon [et al.]. URL: https://doi.org/10.1038/s41467-025-57284-w (дата обращения: 18.09.2025).

6. Twice-Yearly Lenacapavir for HIV Prevention in Men and Gender-Diverse Persons [Электронный ресурс] / C. F. Kelley [et al.] // The New England journal of medicine. 2025. Vol. 392, № 13. PP. 1261–1276. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39602624/ (дата обращения: 18.08.2025).

ФИТОБИОТИКИ ВЗАМЕН АНТИБИОТИКОВ

Н.Н. Викторович, Н.А. Кириллов, С.Н. Григорьев
Чувашский государственный университет
имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Аннотация. В статье обсуждается проблема вырабатывания устойчивости у микроорганизмов к антибактериальным препаратам, которая, к сожалению, не решается разработкой новых видов антимикробных препаратов. Поэтому авторы предлагают шире использовать фитобиотики в качестве альтернативы антибиотикам при откорме животных и птицы, переработке и хранении продуктов питания.

Ключевые слова: микроорганизмы, антибиотики, фитобиотики, резистентность, лекарственные растения.

PHYTOBIOTICS INSTEAD OF ANTIBIOTICS

N.N. Viktorovich, N.A. Kirillov, S.N. Grigoriev
I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract. The article discusses the problem of developing resistance in microorganisms to antibacterial drugs, which, unfortunately, is not solved by developing new types of antimicrobial drugs. Therefore, the authors propose to use phytobiotics more widely as an alternative to antibiotics in fattening animals and poultry, processing and storing food products.

Keywords: microorganisms, antibiotics, phytobiotics, resistance, medicinal plants.

Среди наиболее актуальных проблем фармакологии антибиотикорезистентность занимает особое место, о чем свидетельствует включение ВОЗ устойчивости к противомикробным препаратам в число десяти глобальных угроз человечеству. По мне-

нию специалистов, к середине нашего столетия количество ежегодных смертей из-за появления устойчивости к антибактериальным препаратам превысит смертность от онкологических заболеваний, достигнув величины в десять миллионов случаев.

Во многих случаях фактором адаптации бактерий к действию антибиотиков выступает сам человек из-за необоснованного и частого применения антибиотиков; неправильного выбора вида, дозы и кратности приема, комбинации антибиотиков с другими лекарственными средствами; неконтролируемого применения в аграрном секторе экономики в целях стимуляции роста, профилактики и лечения болезней животных, хранения продукции растениеводства; ненадлежащего контроля инфекций в учреждениях здравоохранения; дефицита лабораторного оборудования для проведения быстрых и качественных лабораторных анализов. Результатом развития антибиотикорезистентности выступает снижение эффективности лечения инфекционных заболеваний, увеличение числа больных, носителей инфекции и смертности [2-9].

Появление резистентности к действию антибиотиков связано с эволюцией механизмов самозащиты вредоносных бактерий в результате модификации (мутации) генома, а также изменениями в составе ДНК у представителей нормальной микрофлоры кишечника, которые при этом способны потерять свои полезные свойства. Кроме этого, при применении антибиотиков уничтожаются не только патогенные, но и полезные бактерии ЖКТ, что приводит к нарушению его состава и дисбактериозу, а выжившие болезнетворные бактерии получают преимущество при отборе и начинают размножаться, вызывая новые патологии. В дальнейшем они способны передавать гены резистентности остальным микроорганизмам, которые при этом становятся устойчивыми к действию антибиотика при его повторном применении. Резистентность бактерий к воздействию антибиотиков может быть связана и с их ферментативной инактивацией с помощью различных ферментов (например, бета-лактамазы, ацетилтрансферазы, аденилтрансферазы, фосфотрансферазы), изменением проницаемости клеточной стенки микроорганизмов [2-9].

Для решения проблемы антибиотикорезистентности в лабораториях всего мира ведется поиск и разработка новых анти-

микробных препаратов, число которых уже превышает шесть тысяч наименований. Период от открытия до внедрения нового антибиотика занимает не меньше 5-10 лет, а адаптация к нему со стороны микроорганизмов в лабораторных условиях – всего несколько недель (полная адаптация в естественной среде - в течение 5 лет). В связи с этим, во многих странах принимаются меры по снижению частоты применения антибиотиков в медицинской и ветеринарной практике, при откорме сельскохозяйственных животных и птицы. В частности, с 2006 г. в странах ЕС запрещено использование кормовых антибиотиков при откорме животных для стимуляции роста и профилактики инфекционных заболеваний, а также критически важные для медицины противомикробные препараты [1].

Многолетние исследования показывают, что частично заменить синтетические антибиотики при кормлении животных можно с помощью фитобиотиков (биологически активных веществ или кормовых добавок растительного происхождения), обладающих противовирусными, антибактериальными, иммунностимулирующими, антиоксидантными свойствами, анаболической, антигельминтной и противовоспалительной активностью. Сырьем для их получения чаще всего выступают лекарственные растения с высоким содержанием физиологически активных соединений (например, флавоноидов, фитонцидов, эфирных масел, спиртов, смол, дубильных веществ, фенольные соединений, аллицина, рафанина, хамазулена). При включении ароматических и лекарственных растений в рационы сельскохозяйственных животных и птицы нами зафиксировано увеличение живой массы и продуктивности на фоне снижения заболеваемости, выживаемости и падежа. В частности, БАД на основе душицы показывала антимикробную активность в отношении патогенных бактерий в опытах на поросятах и кроликах; кормовые добавки на основе ромашки, мяты, чабреца – в качестве усилителей вкуса (ароматизаторов) в целях усиления аппетита и выработки кишечной слизи, для лечения или профилактики заболеваний, коррекции физиологических функций органов пищеварительной и иммунной системы; эхиноцея – в качестве и иммунностимулирующего и противовирусного средства; люцерна посевная – для снижения уровня продуцирования противовоспали-

тельных цитокинов; тимьян, душица и шалфей – источников флавоноидов, терпеноидов [2-9].

Определение биохимического состава изученных видов лечебных и ароматических трав показывает, что концентрация физиологически активных соединений в них зависит от вида, места произрастания (типа почвы, сезона выращивания, времени, технологии уборки, климатических условий), способов и продолжительности консервации и хранения, технологии переработки сырья и получения БАДа, наличия примесей, микробного загрязнения [2-9]. Поэтому у представленных на рынке БАДов не редко наблюдается отсутствие ожидаемого эффекта (например, анаболического, противомикробного).

На основании вышеизложенного можно заключить, что при выращивании, переработке и хранении животноводческой продукции вместо синтетических антибиотиков целесообразно использовать фитобиотики.

Список литературы

1. Борьба с устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов в Европе. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2011. 106 с.

2. Кириллов Н. А., Григорьев С. Н. Использование фитобиотиков при выращивании сельскохозяйственных животных // Актуальные проблемы социально-экономического развития современного общества : сб. ст. IV междунар. науч.-практ. конф. Киров, 2023. С. 182–186.

3. Кириллов Н. А., Григорьев С. Н. Причины и последствия самолечения антибиотиками // Перспективные технологии и инновации в АПК в условиях цифровизации : материалы III Междунар. науч.-практ. конф. Чебоксары, 2024. С. 543–545.

4. Кириллов Н. А., Меленкина В. А., Григорьев С. Н. Адаптоген из лекарственного растения // Здравоохранение Чувашии. 2023. № 4. С. 116–120.

5. Лаврентьев А. Ю., Кириллов Н. А., Григорьев С. Н. Разработка биологически активной добавки на основе эхинацеи и клюквы // Перспективные технологии и инновации в АПК в условиях цифровизации : материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. Чебоксары, 2025. С. 128–130.

6. Смелов С. В., Кириллов Н. А., Григорьев С. Н. Кормовая добавка для повышения репродуктивного потенциала на основе растительного сырья // Научные достижения в ветеринарии и животноводстве: от теории к практике : материалы Всерос. (национальной) науч.-практ. конф. Чебоксары, 2024. С. 284–288.

7. Тобоев Г. М., Кириллов Н. А., Григорьев С. Н. Кормовая добавка на основе лекарственного растения // Перспективные технологии и инновации в АПК в условиях цифровизации : материалы III Междунар. науч.-практ. конф. Чебоксары, 2024. С. 261–263.

8. Тобоев Г. М., Кириллов Н. А., Григорьев С. Н. Применение фитобиотиков при выращивании телят // Актуальные проблемы ветеринарной медицины и зоотехнии : материалы Всерос. (национальной) науч.-практ. конф. Чебоксары, 2023. С. 267–274.

9. Тобоев Г. М., Кириллов Н. А., Григорьев С. Н. Функциональный продукт для человека, сельскохозяйственных животных и птицы // Научно-образовательная среда как основа развития интеллектуального потенциала сельского хозяйства регионов России : материалы III Междунар. науч.-практ. конф. Чебоксары, 2023. С. 230–232.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ОНКОЛОГИИ

А.И. Гайнеева, Д.А. Мурзукова, А.Р. Юсупова, А.Н. Фарман
Чувашский государственный университет
имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Аннотация. Революционные направления в онкологии – таргетная терапия и иммуноонкология – являются ключом к снижению смертности. Особое внимание уделено инновационным методам лечения, включая новые таргетные препараты (достарлимаб, пиротиниб). В рамках национального проекта «Здравоохранение» их внедрение позволяет вывести борьбу с раком в России на новый уровень, совершенствуя помощь и улучшая прогноз пациентов.

Ключевые слова: онкология, иммунотерапия, достарлимаб, пиротиниб, CAR-T терапия, таргетная терапия.

ADVANCED THERAPEUTICS IN ONCOLOGY

A.I. Gayneeva, D.A. Murzukova, A.R. Yusupova, A.N. Farman
I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract. Revolutionary approaches in oncology – such as targeted therapy and immuno-oncology – are key to reducing cancer mortality rates. Particular focus is placed on innovative treatment modalities, novel targeted agents (dostarlimab, pirotinib). The integration of these advanced therapies

within the framework of the national "Healthcare" project is pivotal for advancing the fight against cancer in Russia, enhancing the quality of care, and improving patient prognosis.

Keywords: oncology, immunotherapy, Dostarlimab, Pyrotinib, CAR T-cell therapy, targeted therapy.

Актуальность. Рост смертности от онкологических заболеваний требует поисков новых методов лечения. Таргетная и иммунотерапия делают лечение более эффективным и менее токсичным.

Цель: обобщить современные методы лечения рака, в частности методы таргетной и иммунной терапии.

Материалы и методы: были проанализированы научные публикации в период 2020-2024 гг.: PubMed, RUSSKO и Elibrary. Поиск осуществлялся с использованием ключевых слов на русском и английском языках, а также рекомендаций и статистических данных Минздрава России. Применены методы сравнительного анализа эффективности препаратов, систематизации механизмов действия лекарственных средств и оценки клинических результатов терапии.

Статистика: Согласно данным за 2024 год, в РФ зарегистрировано 698 693 новых случая злокачественных новообразований (+3,6% к 2023 г.). На диспансерном наблюдении состояло 4 313 825 пациентов, из которых 60,1% находились на учёте 5 лет и более. Наиболее распространенными локализациями опухолей были: молочная железа (19,1%), кожа (10,6%), предстательная железа (8,0%) и тело матки (7,0%). В Чувашской Республике в 2024 году взято на учет 3528 пациентов с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования. Показатель одногодичной летальности составил 16,4%, что ниже среднего по Приволжскому федеральному округу (18,6%). Индекс накопления контингентов (9,1) превысил среднеокружные значения (7,3), что свидетельствует об эффективности организации онкологической помощи в регионе [3].

Новый препарат Достарлимаб – ингибитор PD-1, показавший 100% эффективность в лечении dMMR-ассоциированного рака прямой кишки III стадии. Все 12 пациентов достигли полной ремиссии без рецидивов в течение 6-25 месяцев наблюде-

ния. Препарат демонстрирует прорывные результаты при минимальных побочных эффектах, открывая новые возможности персонализированной терапии онкологических заболеваний [7]. Пиротиниб – это первый в России пероральный ингибитор тирозинкиназы двойного действия. Его уникальное действие основано на ингибировании роста клеток HER2-положительного рака молочной железы посредством двойного механизма: индуцирует деградацию рецептора HER2 через усиление его эндоцитоза, а также вызывает повреждение ДНК через активацию сигнального пути, ответственного за пролиферацию и выживание опухолевых клеток [6]. В марте 2025 проект компании «Петровакс Фарм» позволил получать бесплатное лечение пациентам, которые не имеют альтернативных вариантов эффективной терапии [1]. CAR-T-клетки – это Т-клетки, генетическая структура которых была изменена для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR). В механизме данной терапии лежит генетическая трансформация Тлимфоцитов пациента для синтеза CAR, действующие на опухолевые антигены [5]. Первыми в России лицензию на использовании технологии CART терапии приобрели ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ. Данная терапия имеет большое преимущество, но также ряд побочных эффектов и высокая стоимость терапии [2]. Курдский врач возглавил международную исследовательскую группу, которая открыла растительное соединение, уничтожающее до 95% раковых клеток, инфицированных высокоонкогенным штаммом ВПЧ-18. Это новаторское открытие является многообещающим шагом к созданию первой целевой терапии для одной из самых опасных форм рака шейки матки [4].

Список литературы

1. В России стартует программа, позволяющая получить терапию рака молочной железы инновационным препаратом пиротиниб [Электронный ресурс] // Петровакс : [сайт]. URL: https://petrovax.ru/press_centre/news/2025/v-rossii-startuet-programma-pozvolyayushaya-poluchit-terapiyu-raka-molochnoj-zhelezy-innovacionnym-preparatom-pirotinib/?ysclid=mfd0jsxof6369283465 (дата обращения: 18.09.2025).

2. «Нас интересовало не создание собственного продукта, а введение технологии в клинику и скорейший доступ к ней пациентов». Зам-

гендиректора НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Михаил Масчан – о первых результатах использования CAR-T терапии в России [Электронный ресурс] // Vademecum : [сайт]. URL: https://vademec.ru/article/nas_interesovalo_ne_sozdanie_sobstvennogo_produkta-_a_vvedenie_tekhnologii_v_kliniku_i_skoreyshiy_do/ (дата обращения: 30.08.2025).

3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году [Электронный ресурс]. М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2025. 275 с. URL: https://glavonco.ru/upload/onco2024.pdf (дата обращения: 30.08.2025).

4. Курдский врач разработал новую методику лечения рака шейки матки [Электронный ресурс] // KURDISTAN.RU : [сайт]. – URL: https://kurdistan.ru/2025/05/08/news-49674_Kurdskiy_vrach_razra.html (дата обращения: 30.08.2025).

5. Хасаншина З., Боголюбова А., Панов А. Способны ли CAR-T-клетки уничтожить опухоль? [Электронный ресурс] // Биомолекула : [сайт]. URL: https://biomolecula.ru/articles/sposobny-li-car-t-kletki-unichtozhit-opukhol (дата обращения: 23.03.2025).

6. Pyrotinib-based therapeutic approaches for HER2-positive breast cancer: the time is now [Электронный ресурс] / X. Qi [et al.] // Breast Cancer Res. 2023. Vol. 25, № 113. URL: https://doi.org/10.1186/s13058-023-01694-5 (дата обращения: 30.08.2025).

7. Dostarlimab as a Miracle Drug: Rising Hope against Cancer Treatment / V. Singh [et al.] // Biosensors. 2022. Vol. 12, № 8. P. 617.

ТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ АМИКАЦИНА НА ВИСОЧНУЮ ДОЛЮ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

М.Л. Гладкий, С.А. Халько
Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь

Аннотация. В данном исследовании представлены результаты, достигнутые путем введения внутрибрюшинно лекарственного средства амикацин в количестве 200 мкг/кг крысам-самцам линии Вистар. Были обнаружены изменения хроматофилии нейронов, такие как гиперхромность, гипохромность, а также сморщенность, перицеллюлярный отек и нейронофагия. Данные морфологические изменения обнаружены в опытной группе животных в V слое височной коры.

Ключевые слова: лекарственное средство амикацин, нейротоксичность, височная кора, пириформная кора, нейроны, крысы линии Вистар.

TOXIC EFFECT OF AMICACIN ON THE TEMPORAL LOBE OF THE CEREBRAL CORTEX OF RATS

M.L. Gladkiy, S.A. Khalko
Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Abstract. This study presents the results achieved by intraperitoneal injection of the drug amikacin in the amount of 200 μg/kg to male Wistar rats. Changes in neuronal chromatophilia, such as hyperchromia, hypochromia, as well as shrinkage, pericellular edema and neuronophagia were detected. These morphological changes were found in the experimental group of animals in the V-th layer of the temporal cortex.

Keywords: drug amikacin, neurotoxicity, temporal cortex, pyriform cortex, neurons, Wistar rats.

Актуальность. Аминогликозидные антибиотики обладают широким спектром действия и имеют многочисленные области применения. Преимуществами этих препаратов являются их быстрая активация, низкая скорость бактериальной устойчивости и низкая стоимость. Бактерицидное действие аминогликозидных препаратов достигается путем ингибирования синтеза бактериального белка через связывание их с малой 30S-субъединицей рибосомы, что приводит к нарушению трансляции. Однако побочные эффекты, которыми они обладают, ограничивают их использование. Среди эффектов особенно выделяется нефротоксичность, которая в большинстве случаев является обратимой и ототоксичность (в отличие от нефротоксичности необратима), частота которой достигает 80% [1].

Лекарственное средство амикацин представляет собой полусинтетический препарат III-го поколения, который является продуктом ацетилирования канамицина А. Данная структурная характеристика делает амикацин устойчивым к бактериальным ферментам, которые инактивируют природные аминогликозиды, такие как гентамицин, канамицин и тобрамицин; таким образом, амикацин имеет самый широкий спектр активности среди аминогликозидных препаратов.

Поскольку информация о влиянии амикацина на центральный отдел слухового анализатора в литературных источниках

отсутствует, представляется необходимым исследовать воздействие данного препарата на височную кору для изучения особенностей влияния данного аминогликозидного средства.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 10 белых крысах-самцах массой 200-220 г (5 крыс группы контроля и 5 крыс опытной группы) линии Вистар. Животных содержали в стандартных условиях вивария Гродненского государственного медицинского университета на полноценном рационе. Соблюдались все требования Директивы Европейского Парламента и Совета №2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, использующихся для научных целей. На данное исследование получено разрешение Комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета (протокол №5 от 27.02.2020).

Выбор лабораторных животных был обусловлен сходством ангиоархитектоники головного мозга крыс и человека [3]. По истечению 14 суток проводилась декапитация и немедленно изымался головной мозг животного.

Образцы фиксировали в свежеприготовленном комбинированном фиксаторе – цинк-этанол-формальдегиде. Изготавливались парафиновые срезы толщиной 5 мкм и окрашивались 0,1% толуидиновым синим по методу Ниссля. Идентификация височной коры проводилась с помощью стереотаксического атласа.

Полученные данные анализировали с помощью пакета программ Microsoft Excel и Statistica 10.0. Для оценки различий между контрольной и опытной группами в силу малой выборки использовали методы непараметрической статистики – U-критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. После введения лекарственного средства амикацин в изученном V слое височной коры головного мозга крыс опытной группы и группы контроля численная плотность нейронов не изменилась.

В V слое височной коры крыс контрольной группы преобладают нормохромные и гиперхромные не сморщенные нейроны (таблица). У крыс опытной группы в V слое височной доли коры наблюдается снижение числа нормохромных нейронов на

20,5%*** и увеличение числа гиперхромных сморщенных нейронов на 18,4%**.

Доля гиперхромных не сморщенных нейронов при этом не изменяется.

Распределение нейронов в височной доле коры головного мозга крыс

		Тип хроматофилии цитоплазмы		
		Нормохромия	Гиперхромия	Гиперхромия сморщенность
Нейроны V слоя височной коры	Котроль	50,17%	31,76%	18,07%
	Опыт	29,67%***	33,83%	36,50%**

Примечание: *различие с контролем статистически значимо ($p < 0,05$), ** различие с контролем статистически значимо ($p < 0,01$), *** различие с контролем статистически значимо ($p < 0,00001$)

При этом гиперхромия без сморщивания расценивается как изменение обратимого характера, а гиперхромия и сморщивание к «тяжелым» необратимым изменениям нейронов. Вокруг крупных пирамидных нейронов слоя отмечается перицеллюлярный отек, а отростки некоторых гиперхромных сморщенных нейронов приобретают штопорообразный вид.

Увеличение числа гиперхромных сморщенных нейронов в V слое височной коры, а также гиперхромных и гиперхромных сморщенных нейронов во II слое пириформной коры свидетельствует о чрезмерной нагрузке на эндоплазматический ретикулум в нервных клетках. Такой эффект называется стрессом эндоплазматического ретикулума, который возникает из-за деструктивного влияния лекарственного средства амикацин, который выражается в нарушении фолдинга белков, отражаюший неправильную трансляцию [2].

Не смотря на ярко выраженные плюсы применения лекарственного средства амикацин, его токсический эффект является важной темой в медицинских исследованиях. Побочные токсические эффекты, описанные в данной статье, указывают на осторожность назначения данного препарата в качестве лекарственного средства для пациентов с заболеваниями, вызванными грамотрицательными бактериями. Следует сопоставить по-

тенциальный риск применения лекарственного средства амикацин с потенциальной пользой.

Выводы.

Введение внутрибрюшинно лекарственного средства амикацин дозой 200 мг/кг крысам однократно в течение 14 дней вызывает обратимые (гиперхромия нейронов без сморщивания) и необратимые (гиперхромия и сморщенность нейронов) морфологические изменения в структуре V слоя височной коры.

Список литературы

1. Clarke G. B. M., O'Hea A. J. Chronic pulmonary tuberculosis: treatment with ethionamide combined with cycloserine or oxytetracycline // The British Medical Journal. 1961. Vol. 1, № 5226. PP. 636–638.

2. XBP1 mitigates aminoglycoside-induced endoplasmic reticulum stress and neuronal cell death / N. Oishi [et. al.] // Cell Death & Disease. 2015. Vol. 6. PP. 1–11.

3. Yang C. H., Schrepfer T., Schacht J. Age-related hearing impairment and the triad of acquired hearing loss // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2015. Vol. 9. P. 276.

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ МЕТАБОЛИТА ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ В КУЛЬТУРЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

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

[1]Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия;

[2]НОЦ фармацевтики Казанского федерального университета, Казань, Россия

Аннотация. В данной статье рассматриваются антипролиферативные свойства глицирризиновой кислоты и ее метаболита глицирретовой кислоты в отношении опухолевых клеток аденокарциномы молочной железы, толстого кишечника, простаты, карциномы легкого in vitro.

Ключевые слова: экстракт корня солодки, глицирризиновая кислота, глицирретовая кислота, аденокарцинома, карцинома, онкология.

CYTOTOXICITY OF GLYCYRRHIZIC ACID METABOLITE IN CULTURE OF EPITHELIAL CANCER CELLS

I.M. Danilova[1], S.I. Pavlova[1], O.V. Bondar[2]
[1]I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;
[2]REC of pharmaceutics of Kazan State University, Kazan, Russia

Abstract. This article examines the antiproliferative properties of glycyrrhizic acid and its metabolite glycyrrhetic acid against breast, colon, prostate adenocarcinoma, and lung carcinoma tumor cells in vitro.

Keywords: licorice root extract, glycyrrhizic acid, glycyrrhetic acid, adenocarcinoma, carcinoma, oncology.

Злокачественные новообразования эпителиального происхождения (рак) являются наиболее распространенными видами опухолей. При этом общая заболеваемость онкологическими заболеваниями имеет тенденцию к росту: в 2024 г. данный показатель превышал аналогичный на 3,6% по сравнению с 2023 г. и на 23,1% по сравнению с 2014 г. [1]. Это актуализирует вопрос терапии пациентов со злокачественными новообразованиями и поиск новых лекарственных средств, обладающих противоопухолевой активностью. В качестве одного из таких средств может быть рассмотрена глицирризиновая кислота (ГЦ), тритерпеновый сапонин экстракта корня солодки, которая обладает широким спектром свойств, в том числе противоопухолевой активностью [3] и способностью снижать токсичность некоторых цитостатиков [4]. Метаболитом ГЦ является глицирретовая кислота (ГК), которая также обладает рядом биологически активных свойств [2].

Целью данной работы стало исследование цитотоксической активности ГЦ и ее метаболита ГК в культуре опухолевых клеток эпителиального происхождения.

Материалы и методы исследования. Активность ГЦ и ГТ определяли in vitro в диапазоне концентраций 4-500 мкмоль в культуре опухолевых линий аденокарциномы молочной железы: эстроген-позитивной (MCF-7) и эстроген-негативной (MDA-MB-231), аденокарциномы толстого кишечника (HCN-15), аденокарциномы простаты (PC-3), карциномы легкого (NCI-H322M).

Клетки культивировали в среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, L-глутамина и 1% смеси

антибактериальных препаратов (пенициллин-стрептомицина). В лунки 96-луночного планшета вносили по 5000 клеток в 200 мкл среды и инкубировали 24 ч, по окончании которых вносили ГЦ и ГТ в исследуемых концентрациях и культивировали еще 72 ч.

Для оценки антипролиферативной активности ГЦ и ГТ проводили МТТ-тест (MTS-тест для линии с низкой адгезией к субстрату MCF-7) и определяли жизнеспособность клеток на спектрофотометре при 555 нм. Подсчитывали процентное отношение полученных результатов к контролю. В качестве контроля использовалась дистиллированная вода для ГЦ и ДМСО в соответствующих концентрациях для ГТ. При этом жизнеспособность контрольных клеток принималась за 100%.

Статическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel. Подсчитывали среднюю арифметическую и среднюю ошибку средней арифметической.

Результаты. ГЦ в концентрации 4-500 мкмоль не показала достоверной антипролиферативной активности в отношении всех исследуемых культур опухолевых линий.

Метаболит ГЦ, ГТ, продемонстрировал цитотоксичность в отношении большинства опухолевых линий в диапазоне концентраций 62,5-125 мкмоль (таблица). При этом наиболее выраженно подавлялась жизнеспособность клеток эстроген-позитивной аденокарциномы молочной железы и аденокарциномы простаты.

Цитотоксическая активность глицирретовой кислоты в культуре опухолевых линий эпителиального происхождения

Концентрация ГТ	Доля жизнеспособных клеток по отношению к контролю, %				
	MCF-7	MDA-MB-231	HCN-15	PC-3	NCI-H322M
62,5 мкмоль	43,1	78,25	41,2	19,4	57,15
125 мкмоль	11,8	35,4	32,5	10,1	53,1

Таким образом, полученные сведения о цитотоксичности ГТ в отношении линий опухолевых клеток эпителиального происхождения расширяют перспективы использования данных растительных средств в сопроводительной терапии онкологических заболеваний.

Заключение. 1. Глицирретовая кислота обладает цитотоксичностью в отношении опухолевых линий аденокарциномы

молочной железы, аденокарциномы толстого кишечника, аденокарциномы простаты и карциномы легкого в диапазоне концентраций 62,5-125 мкмоль.

2. Глицирризиновая кислота in vitro не подавляет жизнеспособность клеточных линий аденокарциномы молочной железы, аденокарциномы толстого кишечника, аденокарциномы простаты и карциномы легкого.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. 275 с.

2. Glycyrrhetinic acid: a promising scaffold for the discovery of anticancer agents / H. Hussain [et al.] // Expert opinion on drug discovery. 2021. Vol. 16, № 12. PP. 1497–1516.

3. Juin S. K., Ghosh S., Majumdar S. Glycyrrhizic acid facilitates antitumor immunity by attenuating Tregs and MDSCs: An immunotherapeutic approach // Int Immunopharmacol. 2020. Vol. 88. P. 106932.

4. Glycyrrhizic Acid Prevents Paclitaxel-Induced Neuropathy via Inhibition of OATP-Mediated Neuronal Uptake / I. Klein [et al.] // Cells. 2023. Vol. 12, № 9. P. 1249.

АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНОГО ИМИДАЗО[1,2-*a*]ИНДОЛА НА МОДЕЛИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ У КРЫС[*]

А.В. Зеленская[1], Т.Р. Глечян[1], К.Ф. Суздалев[2], Н.Н. Маркарова[1], П.А. Галенко-Ярошевский[1]

[1]Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия;

[2] Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. Традиционные препараты, применяемые при лечении пациентов, страдающих нейропатической болью, не всегда достаточно эффективны и часто вызывают побочные эффекты, ухудшая качество жизни.

[*] Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда и при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках проекта № 24-25-20079.

Цель работы – изучить анальгетическое действие производного имидазо[1,2-*a*]индола (лабораторный шифр SV-1010) на модели нейропатической боли у крыс.

Нейропатию моделировали путем аксотомии седалищного нерва задней конечности животных**.**

SV-1010 (0,1 мг/кг внутрижелудочно) оказывает выраженное анальгезирующее действие, однако увеличение дозы до 1 мг/кг не влечет за собой повышения его болеутоляющего эффекта.

SV-1010 (0,1 мг/кг) в принятых условиях эксперимента оказывает сопоставимый с прегабалином (13 мг/кг) анальгезирующий эффект в 130 раз меньшей дозе, не сопровождающийся видимыми побочными явлениями.

Ключевые слова: производное имидазо[1,2-*a*]индола, нейропатия, прегабалин, крысы.

ANALGESIC EFFECT OF IMIDAZO[1,2-*a*]INDOL DERIVATIVE ON THE MODEL OF NEUROPATHIC PAIN IN RATS

A.V. Zelenskaya[1], T.R. Glechyan[1], K.F. Suzdalev[2], N.N. Markarova[1], P.A. Galenko-Yaroshevsky[1]

[1]Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;
[2]Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. Traditional drugs used in the treatment of patients suffering from neuropathic pain are not always effective enough and often cause side effects, impairing the quality of life. The aim of the work was to study the analgesic effect of the derivative imidazo[1,2-a]indole (laboratory code SV-1010) on a model of neuropathic pain in rats. Neuropathy was modeled by axotomy of the sciatic nerve of the hindlimb of animals. SV-1010 (0.1 mg/kg intragastrically) has a pronounced analgesic effect, however, increasing the dose to 1 mg/kg does not lead to an increase in its analgesic effect. SV-1010 (0.1 mg/kg) under the accepted experimental conditions has an analgesic effect comparable to Pregabalin (13 mg/kg) at a 130-fold lower dose, not accompanied by significant side effects.

Keywords: imidazo[1,2-*a*]indole derivative, neuropathy, pregabalin, rats.

Введение. В настоящее время для купирования нейропатической боли (НБ) используют противоэпилептические препараты (карбамазепин, габапентин, прегабалин и др.), наркотические

анальгетики (морфин, промедол, трамадол и др.), трициклические антидепрессанты (дулоксетин, венлафаксин) (B.P. Murnion, 2018; K. Bannister et al., 2020), однако эти лекарственные средства (ЛС) нередко вызывают существенные побочные эффекты и не всегда оказывают должное фармакотерапевтическое действие (A.S. Yekkirala et al., 2017).

Исходя из вышеизложенного проблема терапии НБ является весьма актуальной и диктует необходимость поиска и разработки новых высокоэффективных и менее токсичных ЛС соответствующей направленности действия.

Цель работы – изучить анальгетическое действие производного имидазо[1,2-*а*]индола (лабораторный шифр SV-1010) на модели нейропатической боли у крыс.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 78 крысах-самцах линии Wistar массой 205-250 г. Животные были разделены на 4 группы: 1-я – с нейропатией (НП) без лечения (контроль) (n = 30); 2 и 3-я – НП + SV-1010 соответственно в дозах 0,1 и 1 мг/кг (в каждой группе n = 15) на 1% картофельном крахмальном геле, внутрижелудочно (в/ж); 4-я – НП + референс-препарат прегабалин (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) в/ж в дозе 13 мг/кг (n = 18), эквивалентной 150 мг/сутки для человека, на 1% картофельном крахмальном геле.

SV-1010 и прегабалин вводили в/ж с 7-х суток после моделирования НП ежедневно в течение 2-х недель.

Моделирование НП проводили путем аксотомии седалищного нерва левой задней конечности крысы, по методу, описанному А.-М.В. Ерофеевой и соавт. (2021). Перед моделированием НП, а также на 7, 14, 21 и 28 сутки после аксотомии регистрировали порог болевой реакции (ПБР) на механическое раздражение, используя альгезиметр «Randall-Selitto» (IITC Life Science, США). ПБР определяли трехкратно с интервалом 5-7 мин и рассчитывали его среднее значение.

Результаты и обсуждение. При аксотомии у контрольной группы крыс отмечалось появление механической гипералгезии (МГ) на 7 сутки у 100% животных, что проявлялось снижением ПБР с 141,7 г до 108,5 г (на 23,4%) относительно

данных до оперативного вмешательства. При этом МГ сохранялась в течение 28 суток. ПБР контрлатеральной конечности не претерпевал значимых изменений в течение всего периода исследования.

Применение SV-1010 в дозах 0,1 и 1 мг/кг вызывало у крыс купирование МГ к 14 суткам у 100% животных, что проявлялось в повышении ПБР ипсилатеральной конечности (ИЛК) до 140,3 г и 141,2 г, несколько превышая данные до операции 139,5 г и 139,0 г соответственно, который наблюдался в течение всего периода исследования.

Прегабалин (13 мг/кг) подавлял МГ к 14 суткам также в 100% случаев, ПБР ИЛК повышался до 146,6 г, практически достигая значения до операции 140,7 г, сохраняясь в течении всех 28 дней наблюдения.

Следует отметить, что SV-1010 не вызывало видимых побочных эффектов, тогда как прегабалин индуцировал у животных гиподинамию, сонливость и шаткость походки, которые характерны при лечении пациентов, страдающих эпилепсией и нейропатической болью посттравматического происхождения (K. Bannister et al., 2020).

Таким образом, SV-1010 (0,1 мг/кг) в 130 раз меньшей дозе, чем прегабалин (13 мг/кг), проявляет равнозначное с последним повышение ПБР ИЛК при аксотомии седалищного нерва у крыс. В случае повышения дозы SV-1010 до 1 мг/кг его анальгезирующее действие практически не претерпевает существенных изменений, по сравнению с дозой SV-1010 0,1 мг/кг и прегабалина – 13 мг/кг.

Вывод. SV-1010 на модели нейропатической боли у крыс обладает выраженным болеутоляющим действием в дозе в 130 раз меньшей, чем референс-препарат прегабалин, оказывает сопоставимый с последним анальгезирующий эффект, не сопровождающийся видимыми побочными эффектами.

Список литературы

1. Оценка антиноцицептивного действия мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани при экспериментальной периферической нейропатической боли / А.-М. В. Ерофеева [и др.] // Новости хирургии. 2021. Т. 29, № 5. С. 527–534.

2. Neuropathic Pain: Mechanism-Based Therapeutics / K. Bannister [et al.] // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2020. Vol. 60. PP. 257–274.

3. Murnion B. P. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment // Australian Prescriber. 2018. Vol. 41, № 3. PP. 60–63.

4. Breaking barriers to novel analgesic drug development / A. S. Yekkirala [et al.] // Nature Reviews Drug Discovery. 2017. Vol. 16, № 8. PP. 545–564.

ГИДРОКСИ- И МЕТОКСИБЕНЗОЙНЫЕ КИСЛОТЫ: СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИКЕ И ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Ж.С. Каримов, Л.Н. Ниязов
Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан

Аннотация. В статье рассматриваются гидрокси- и метоксибензойные кислоты, являющиеся важными производными бензойной кислоты. Эти соединения широко применяются в фармацевтике, производстве пищевых консервантов, косметики и красителей благодаря своим антиоксидантным, противовоспалительным и антисептическим свойствам. Особое внимание уделено методам их синтеза, включая инновационные подходы, такие как зеленая химия и фотохимические методы. Обсуждаются их химическая активность и роль в создании биологически активных соединений, полимеров и агрохимических продуктов.

Ключевые слова: гидроксибензойная кислота, метоксибензойная кислота, органический синтез, фармацевтика, антиоксиданты, зеленая химия, фотохимические методы.

HYDROXY- AND METHOXYBENZOIC ACIDS: SYNTHESIS AND APPLICATION IN PHARMACEUTICS AND INDUSTRY

J.S. Karimov, L.N. Niyozov
Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan

Abstract. The article explores hydroxy- and methoxybenzoic acids, key derivatives of benzoic acid. These compounds are widely used in pharmaceuticals, food preservatives, cosmetics, and dyes due to their antioxidant, anti-inflammatory, and antiseptic properties. Special attention

is given to their synthesis methods, including innovative approaches such as green chemistry and photochemical methods. Their chemical reactivity and role in producing biologically active compounds, polymers, and agrochemical products are also discussed.

Keywords: hydroxybenzoic acid, methoxybenzoic acid, organic synthesis, pharmaceutics, antioxidants, green chemistry, photochemical methods.

Введение. Гидрокси- и метоксибензойные кислоты представляют собой важные производные бензойной кислоты, обладающие уникальными физико-химическими свойствами благодаря наличию гидроксильной (–OH) и метоксильной (-OCH_3) групп. Эти соединения находят широкое применение в фармацевтической и химической промышленности, включая производство лекарств, полимеров и агрохимикатов. Актуальность исследования обусловлена необходимостью разработки экологически безопасных и эффективных методов синтеза, а также изучением их биологической активности.

Целью работы является анализ методов синтеза гидрокси- и метоксибензойных кислот, их химических свойств и перспектив применения в фармацевтике и промышленности.

Материалы и методы. Исследование основано на анализе литературных данных и экспериментальных результатов синтеза гидрокси- и метоксибензойных кислот. Использованы методы органического синтеза, включая реакцию Кольбе–Шмитта, этерификацию, амидирование и фотохимические подходы.

Результаты и обсуждение. Гидроксибензойные кислоты, такие как салициловая кислота (2-гидроксибензойная кислота), синтезируются преимущественно через реакцию Кольбе–Шмитта:

$$C_6H_5ONa + CO_2 = C_6H_4(OH)COONa = C_6H_4(OH)COOH$$

Эта реакция позволяет получать салициловую кислоту с высоким выходом. На ее основе производятся такие препараты, как ацетилсалициловая кислота (аспирин), метилсалицилат и салициламид, обладающие противовоспалительными и антисептическими свойствами. Метоксибензойные кислоты синтезируются путем метилирования гидроксибензойных кислот с использованием метилирующих агентов (например, диметилсульфата):

$$C_6H_4(OH)COOH + CH3J = C_6H_4(OCH3)COOH$$

Эти соединения применяются для получения эфиров, амидов и других производных, используемых в фармацевтике, косметике и агрохимии.

Выводы. Инновационные методы синтеза, такие как зеленая химия (использование водных растворов и катализаторов, например, циркониевых солей) и фотохимические подходы, повышают экологичность процессов и селективность реакций.

Основные производные и их применение

Производное	Метод синтеза	Применение
Ацетилсалициловая кислота	Салициловая кислота + уксусный ангидрид,	Противовоспалительное, анальгетик.
Метилсалицилат	Салициловая кислота + метанол	Средство от мышечной боли.
Метоксибензойные эфиры	Этерификация метоксибензойной кислоты.	Косметика, агрохимия.

Список литературы

1. Niyazov L. N., Brel A. K., Bahromov H. Q. Salitsil kislota hosilasi, uning natriyli va kaliyli tuzlari sintezi hamda xossalari // Илмий хабарнома. Серия: Кимё тадқиқотлари. 2020. № 7 (51). С. 28.

2. Каримов Ж. С., Ниязов Л. Н. Производные тиомочевины с гидроксибензойными кислотами // Universum: химия и биология. 2021. № 8 (86). С. 61–63.

3. Carey F. A., Sundberg R. J. Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms. 5th ed. Springer, 2007. [Organik kimyo va xlorangidridlar sintezi bo‘yicha asosiy manba, oksalilxlorid va tionilxlorid usullarining selektivligi va mexanizmlari tahlili uchun ishlatilgan].

4. Introduction to Spectroscopy / D. L. Pavia [et al.]. 4th ed. Cengage Learning, 2009. [FTIR spektroskopiyasi va xlorangidridlarning xarakterli absorbtsiya chiziqlari tahlili uchun ishlatilgan].

5. Coates J. Interpretation of Infrared Spectra, A Practical Approach // Encyclopedia of Analytical Chemistry / R. A. Meyers (Ed.). Wiley, 2000. PP. 10815–10837. [Infrasurunk spektroskopiyasi yordamida C=O va C–Cl bog‘larining chastotalarini aniqlash uchun manba].

6. Niyazov L. N., Brel A. K., Bahromov H. Q. Salitsil kislota amidi tuzining aminobutan kislota bilan sintezi // Fan va texnologiyalar taraqqiyoti. 2020. № 5. С. 44–46.

ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ И ПАНКРЕАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОМ ДИАБЕТЕ

Е.С. Кетова[1], А.С. Кутенец[1], Е.Ю. Бибик[1], С.Г. Кривоколыско[1, 2]
[1]Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганск, Россия;
[2]Луганский государственный университет имени Владимира Даля, Луганск, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучение противодиабетических и панкреатопротекторных свойств новых производных цианотиоацетамида при стрептозотоцин-индуцированном диабете у крыс Wistar. Выявлено, что моделирование экспериментального диабета путем однократного внутрибрюшинного введения животным стрептозотоцина в дозе 50 мг/кг приводило к развитию гипергликемии (24,0±5,6 мМоль/л), а также уменьшению абсолютной и относительной массы поджелудочной железы. Фармакологическая коррекция смоделированных нарушений при помощи производных цианотиоацетамида с шифрами AZ-383 (опытная группа № 1) и AZ-023 (опытная группа № 2) способствовала гипогликемическому эффекту (глюкоза крови составила 6,2±0,5 мМоль/л и 6,0±0,6 мМоль/л в опытных группах соответственно) и панкреатопротекции, которая выражалась в возрастании массы поджелудочной железы на 25–53% под воздействием синтезированных нами соединений относительно животных контрольной группы.

Ключевые слова: гипергликемия, производные цианотиоацетамида, гипогликемическая активность, поджелудочная железа, стрептозотоциновый диабет.

ANTIDIABETIC AND PANCREATOPROTECTIVE PROPERTIES OF NEW CYANOTHIOACETAMIDE DERIVATIVES IN STREPTOSOTOCIN-INDUCED DIABETES

E.S. Ketova[1], A.S. Kutenets[1], E.Yu. Bibik[1], S.G. Krivokolysko[1, 2]
[1]St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia;
[2]Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk, Russia

Abstract. The aim of the study is to investigate the antidiabetic and pancreatoprotective properties of new cyanothioacetamide derivatives in streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats. It was found that

modeling experimental diabetes by a single intraperitoneal administration of streptozotocin to animals at a dose of 50 mg/kg led to the development of hyperglycemia (24.0±5.6 mmol/l), as well as a decrease in the absolute and relative mass of the pancreas. Pharmacological correction of the modeled disorders using cyanothioacetamide derivatives with codes AZ-383 (experimental group №1) and AZ-023 (experimental group №2) contributed to the hypoglycemic effect (blood glucose was 6.2±0.5 mmol/l and 6.0±0.6 mmol/l in the experimental groups, respectively) and pancreatoprotection, which was expressed in an increase in the mass of the pancreas by 25-53% under the influence of the compounds synthesized by us relative to animals in the control group.

Keywords: hyperglycemia, cyanothioacetamide derivatives, hypoglycemic activity, pancreas, streptozotocin diabetes.

Актуальность. Высокую актуальность представляет проблема распространенности сахарного диабета среди населения всего мира [1]. С каждым годом происходит рост числа пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2), который вместе с избыточной массой тела, ожирением, дислипидемией, атеросклерозом и неалкогольной жировой болезнью печени приобретают масштабы неинфекционной эпидемии [3]. Ключевым фактором в патогенезе СД 2 является развитие инсулинорезистентности периферических тканей и компенсаторная гиперинсулинемия. С течение времени потенциал β-клеток поджелудочной железы иссякает, что приводит к снижению секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы и появлению абсолютной недостаточности инсулина. Наряду с этими процессами в патогенезе СД 2 следует выделить 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 [1, 2].

С учетом большой распространенности сахарного диабета среди населения и его сложного патогенеза актуальным видится 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 производные цианотиоацетамида.

Цель исследования: Изучение противодиабетических и панкреатопротекторных свойств новых производных цианотиоацетамида при стрептозотоцин-индуцированном диабете у крыс Wistar.

Материалы и методы. Вновь синтезированные на базе научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» ЛГУ им. В. Даля вещества были подвергнуты виртуальному биоскринингу с помощью онлайн-сервиса Swiss Target Prediction и сервиса Pass Online на Way2drug Predictive Service, что позволило выделить два лидера: соединение с лабораторным шифром AZ-383 и AZ-023, которые предположительно обладают гипогликемическими свойствами и защитным влиянием на поджелудочную железу с учетом их тропности к определенным in silico биомишеням.

Эксперимент in vivo выполнен на 40 половозрелых крысах-самцах 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 животных, контрольная группа – крысам моделировали экспериментальный сахарный диабет путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина в дозе 50 мг/кг. Вывод животных контрольной группы был осуществлен через 120 часов после введения стрептозотоцина. Опытные группы №1 и №2 – крысам моделировали стрептозотоциновый диабет, затем проводили фармакокоррекцию нарушений путем внутрижелудочного введения 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 окончанию периода фармакологической коррекции смоделированных нарушений.

По окончанию эксперимента у подопытных животных выполнялся забор крови для последующей оценки уровня глюкозы, осуществлялся забор поджелудочной железы для проведе-

ния органометрии (определение абсолютной и относительной массы органа).

Проверка полученных данных на нормальность распределения осуществлялась методом Шапиро-Уилка. Так как некоторые данные не соответствовали критериям нормального распределения, достоверность различий сравниваемых вариантов производили по критерию Крускалла-Уоллиса с множественным сравнением по методу Манна-Уитни (уровень статистической значимости $p < 0,05$).

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

Абсолютная масса поджелудочной железы крыс интактной группы была на уровне 3,7±0,2 г, относительная масса – 0,8±0,01%. У крыс контрольной группы: абсолютная масса поджелудочной железы уменьшилась на 54% относительно аналогичного показателя интактных крыс, составив 1,7±0,2 г. Относительная масса поджелудочной железы животных, которым однократно вводили стрептозотоцин, снизилась на 50% по сравнению с интактной группой, составив 0,4±0,02%.

У животных опытной группы №1 была отмечена следующая тенденция: абсолютная масса поджелудочной железы этих крыс составила 2,3±0,3 г, относительная масса – 0,5±0,01%. Таким образом, абсолютная масса поджелудочной железы крыс под влияние AZ-383 увеличилась на 35% по сравнению с аналогичным показателем контрольных животных, которым моделировали стрептозотоциновый диабет. Относительная масса поджелудочной железы животных опытной группы №1 также имела

тенденцию к увеличению по сравнению с аналогичным показателем крыс контрольной группы, ее возрастание было зафиксировано на 25%.

У крыс опытной группы №2, которым в качестве фармакокоррекции вводили AZ-023, абсолютная масса поджелудочной железы была определена на уровне 2,6±0,9 г, что на 53% превышает значение аналогичного показателя животных контрольной группы. Говоря про относительную массу поджелудочной железы этих крыс, стоит отметить, что ее уровень составил 0,6±0,04%, что на 50% больше аналогичного показателя животных контрольной группы.

Результаты, полученные в ходе исследования производных цианотиоацетамида, можно обосновать их предположительными биомишенями, определенными путем виртуального биоскрининга соединений. Так, для соединения с шифром AZ-383 выявлены следующие предполагаемые биомишени: орексиновые рецепторы 1 и 2 типов; рецепторы желчных кислот, связанные с G-белком 1 типа; киназа-3 гликогенсинтазы, никотинамидфосфорибозилтрансфераза, аденозиновые рецепторы типов A1, A2a, A2b, которые представляют интерес в отношении регуляции углеводного и липидного обменов, способности проявлять гепатопротекторную активность.

Конденсированный тиенопиридин из ряда производных цианотиоацетамида с лабораторным шифром AZ-023 согласно данным молекулярного докинга обладает предположительным сродством к рецепторам PPAR-γ, PPAR-α, PPAR-δ, андростановым рецепторам, рецепторам GPR40, связанным с G-белком, гепатоцитарному ядерному фактору 4α.

Выводы. Таким образом, моделирование стрептозотоцинового диабета приводило к развитию стойкой гипергликемии, а также уменьшению абсолютной и относительной массы поджелудочной железы. Фармакологическая коррекция при помощи новых производных цианотиоацетамида с шифрами AZ-383 и AZ-023 способствовала гипогликемическому эффекту и панкреатопротекции, которая выражалась в возрастании массы поджелудочной железы под воздействием синтезированных нами соединений.

Список литературы

1. Евсеев А. Б. Этиопатогенез сахарного диабета 2-го типа // Международный журнал медицины и психологии. 2020. № 3(6). С. 150–155.

2. Ильина К. С., Полозова П. Р. Этиология и патогенез атеросклероза, провоспалительные изменения, инсулинорезистентность // StudNet. 2022. № 5(5). С. 4254–4266.

3. Type 2 diabetes mellitus / R. A. DeFronzo [et al.] // Nat Rev Dis Primers. 2015. № 1. P. 15019.

АНАЛИЗ КЛАСТЕРИЗАЦИИ ЭМБЕДДИНГОВ С ЦЕЛЬЮ ПОИСКА СИНОНИМИЧНЫХ ФОРМУЛИРОВОК В ТЕКСТАХ МЕДИЦИНСКИХ ИНСТРУКЦИЙ

Н.В. Кильмишкин, Д.Д. Кубраков, Ю.П. Титов
Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова, Москва, Россия

Аннотация. В данной работе исследован метод автоматического выявления семантически эквивалентных формулировок в инструкциях к лекарствам. Использованы эмбеддинги (distiluse_base_multilingual), UMAP для снижения размерности и стратегия Reduce–One-hot для улучшения кластеризации. Тесты на 1050 строках показали высокую эффективность (метрика silhouette score – 0.62, индекс Дэвиса – Болдина – 0.38).

Ключевые слова: машинное обучение, обработка естественного языка NLP, кластеризация, инструкции к лекарственным средствам, снижение размерности признакового пространства, поиск парафраз.

ANALYSIS OF EMBEDDING CLUSTERING TO FIND SYNONYMOUS PHRASES IN MEDICAL TEXTS[*]

N.V. Kilmishkin, D.D. Kubrakov, Y.P. Titov
Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russia

Abstract. This study explores a method for automatically detecting semantically equivalent phrases in drug instructions. The approach utilizes embeddings (distiluse_base_multilingual), UMAP for dimensionality

[*] Исследование поддержано грантом РНФ № 23-75-30012.

reduction, and a Reduce–One-hot strategy to enhance clustering. Tests on 1,050 text lines demonstrated high effectiveness (silhouette score – 0.62, Davies – Bouldin index – 0.38).

Keywords: machine learning, NLP natural language processing, clustering, drug instructions, feature space dimensionality reduction, paraphrase search.

Введение. Поиск семантической близости текстов является ключевой задачей в области обработки естественного языка (NLP), особенно в медицинской сфере, где вариативность терминологии осложняет анализ взаимодействий лекарственных средств. Проблема дублирования сущностей из-за синонимов и аббревиатур снижает эффективность графовых моделей, используемых для выявления опасных комбинаций препаратов при полифармакотерапии. Данное исследование направлено на разработку метода кластеризации эмбеддингов для нормализации семантически эквивалентных формулировок в медицинских текстах.

Актуальность работы обусловлена необходимостью точного анализа взаимодействий ЛС, особенно при лечении хронических заболеваний. Графовые модели, построенные на основе инструкций к препаратам, позволяют визуализировать связи между фармакологическими понятиями, но страдают от избыточности из-за множества вариантов обозначения одних и тех же сущностей. Это затрудняет выявление потенциально опасных комбинаций лекарств. Для решения проблемы был разработан подход, включающий сбор и предобработку текстов из разделов «Фармакодинамика», «Фармакокинетика» и «Побочные эффекты» (8359 предложений), генерацию эмбеддингов с последующей кластеризацией и экспертной верификацией.

Материалы и методы. Тексты извлекались из PDF-инструкций и структурированных баз с помощью библиотеки PyMuPDF. Сравнение моделей для генерации эмбеддингов показало, что distiluse_base_multilingual обеспечивает наилучшее качество. Основные сложности кластеризации – высокая размерность эмбеддингов и учет медицинской специфики – решались с помощью UMAP для снижения размерности и one-hot

кодирования семантических категорий. Наилучшие результаты продемонстрировала стратегия Reduce–One-hot в сочетании с агломеративной кластеризацией по методу Ward.

Оценка качества проводилась по коэффициенту силуэта и индексу Дэвиса-Болдина. Оптимальная конфигурация включала UMAP с параметрами n_components=2 и metric=cosine, а также агломеративную кластеризацию с n_clusters=200. Метод успешно группировал парафразы, например, «бета1-адренорецептор» и «адренорецептор β1», что подтвердило его эффективность для нормализации терминологии. Результаты сохранены в JSON для интеграции в системы анализа взаимодействий ЛС.

Выводы. Разработанный подход сочетает точность и вычислительную эффективность, превосходя специализированные медицинские модели. Использование UMAP и агломеративной кластеризации обеспечивает интерпретируемость результатов, а стратегия Reduce–One-hot улучшает качество группировки за счет учета семантических категорий. Метод может быть применен для унификации терминологии в графовых моделях и интеграции в клинические системы поддержки принятия решений.

Список литературы

1. Лях А. П. Классификация и основные алгоритмы эмбендинга в контексте больших языковых моделей // Ученые заметки ТОГУ. 2024. Т. 15, № 3. С. 79–83.

2. Салып Б. Ю., Смирнов А. А., Ничушкина Т. Н. Анализ модели BERT как инструмента определения меры смысловой близости предложений естественного языка // StudNet. 2022. № 5. PP. 3509–3518.

3. Попова И. А., Попова А. А., Соболева Е. Д. Визуализация многомерных наборов данных при помощи алгоритмов снижения пространства признаков PCA и t-SNE // StudNet. 2020. № 11.

4. Жаксыбаев Д. О., Мизамова Г. Н. Алгоритмы обработки естественного языка для понимания семантики текста // Труды ИСП РАН. 2022. Т. 34, вып. 1. С. 141–150.

5. Пархоменко П. А., Григорьев А. А., Астраханцев Н. А. Обзор и экспериментальное сравнение методов кластеризации текстов // Труды ИСП РАН. 2017. Т. 29, вып. 2. С. 161–200.

ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ

К.Н. Кулагин, О.С. Левченкова
Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

Аннотация. Проведен поиск и анализ результатов отечественных и зарубежных научных исследований последних 10 лет (eLibrary и PubMed) по изучению влияния гипогликемических средств на активность митохондрий и гипоксией индуцированного фактора (HIF) с целью понимания механизма развития их плейотропных эффектов и прогнозирования рациональности комбинаций для сохранения этих эффектов.

Ключевые слова: гипогликемические средства, метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, митохондрии.

THE EFFECT OF SYNTHETIC HYPOGLYEMICS ON MITOCHONDRIAL FUNCTIONS

K.N. Kulagin, O.S. Levchenkova
Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Abstract. The search and analysis of the domestic and foreign scientific research results of over the past 10 years (eLibrary and PubMed) about hypoglycemic agent influence on mitochondrial activity and hypoxia-inducible factor (HIF) was conducted to understand the mechanism of pleiotropic effect development and predict the rationality of fixed dosed combinations to maintain these effects.

Keywords: hypoglycemic agents, metformin, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, mitochondria.

Введение. Современные гипогликемические препараты не только улучшают контроль гликемии, но и обладают значительными плейотропными эффектами, включая кардио-, нефро- и нейропротекцию. Эти эффекты во многом могут быть опосредо-

ваны влиянием на митохондрии. Метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) могут демонстрировать различные механизмы модуляции митохондриальной функции, в том числе через гипоксией индуцированный фактор (HIF).

Цель. На основе анализа клинических и доклинических данных из баз данных PubMed и Elibrary оценить плейотропные эффекты синтетических гипогликемических средств и их связь с модуляцией митохондриальной функции и активностью HIF.

Материалы и методы. Проведен обзор литературы (2015–2025 гг.) по препаратам: метформин, ситаглиптин/саксаглиптин/алоглиптин (ингибиторы ДПП-4), эмпаглифлозин/дапаглифлозин (ингибиторы НГЛТ-2), лираглутид/семаглутид (арГПП-1).

Результаты и обсуждение. Анализ показал, что метформин ингибирует комплекс I дыхательной цепи, активируя АМФ-активируемую протеинкиназу (АМФК), что приводит к снижению глюконеогенеза. Метформин снижает экспрессию HIF-1α и повышает экспрессию пируватдегидрогеназы [4], а ингибирование функции митохондрий является возможным подходом к повышению эффективности терапии опухолей, имеющих области гипоксии [6].

Ингибиторы ДПП-4 не оказывают прямого ингибирующего действия на митохондрии, но за счёт повышения уровня ГПП-1 улучшают митохондриальную биоэнергетику в кардиомиоцитах и β-клетках, снижая уровень активных форм кислорода и апоптоз [1].

Ингибиторы НГЛТ-2 переключают энергетический субстрат на кетоновые тела и жирные кислоты, что стимулирует митохондриальный биогенез (через PGC-1α) и улучшает эффективность дыхательной цепи [2, 3, 5]. Прямого влияния на HIF, как и для иДПП-4, не выявлено. Представляет интерес изучение взаимодействия этой группы препаратов с метформином, а также с иДПП-4 на уровне митохондрий, так как зарегистрированы и используются их фиксированные дозированные комбинации.

Агонисты ГПП-1 активируют cAMP/PKA и PI3K/Akt-пути, что улучшает митохондриальную динамику (слияния/деления),

снижает проницаемость мембраны и повышает антиоксидантную защиту. Эти эффекты лежат в основе их органопротекции, описанные в LEADER и SUSTAIN-6 [7].

Выводы. Плейотропные эффекты гипогликемических средств связаны с их влиянием на митохондрии. Метформин уникален по действию на HIF через ингибирование комплекса I. Ингибиторы НГЛТ-2 и арГПП-1 улучшают митохондриальную функцию, способствуя органопротекции. Ингибиторы ДПП-4 проявляют умеренные митопротекторные свойства. Более глубокое понимание этих биохимических механизмов позволит оптимизировать выбор терапии у пациентов с сахарным диабетом и коморбидными состояниями.

Список литературы

1. Potential Role of Dipeptidyl Peptidase-4 in Regulating Mitochondria and Oxidative Stress in Cardiomyocytes / S. Y. Lee [et al.] // Cardiovasc. Toxicol. 2024. Vol. 24, № 10. PP. 1090–1104.

2. Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists through effects on mitochondrial function and oxidative stress / C. Luna-Marco [et al.] // Free Radic. Biol. Med. 2024. Vol. 213. PP. 19–35.

3. Cellular and Mitochondrial Pathways Contribute to SGLT2 Inhibitors-mediated Tissue Protection: Experimental and Clinical Data / R. L. Sanz [et al.] // Curr. Pharm. Des. 2024. Vol. 30, № 13. PP. 969–974.

4. Metformin suppresses hypoxia-inducible factor-1*α* expression in cancer-associated fibroblasts to block tumor-stromal cross-talk in breast cancer / S. Shao [et al.] // Journal of Southern Medical University. 2024. Vol. 44, № 3. PP. 428–436.

5. Special focus on the mitochondria in endothelial cells: A novel therapeutic target for gliflozins? / M. Tarnawska [et al.] // Biomed Pharmacother. 2025. Vol. 188. P. 118210.

6. Mitochondrial Dysfunction Inhibits Hypoxia-Induced HIF-1α Stabilization and Expression of Its Downstream Targets / M. W. van Gisbergen [et al.] // Front. Oncol. 2020. Vol. 19, № 10. P. 770.

7. Cardiovascular risk profiles: A cross-sectional study evaluating the generalizability of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials REWIND, LEADER and SUSTAIN-6 to the real-world type 2 diabetes population in the United Kingdom / J. Webb [et al.] // Diabetes Obes Metab. 2022. Vol. 24, № 2. PP. 289–295.

НЕРВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ. ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ

С.В. Куприянов
Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Аннотация. Приводится обзор многолетних физиологических исследований нашей кафедры механизмов кардиореспираторной регуляции, начиная с изучения сочетанных рефлексов на дыхательную и сердечно-сосудистую системы в острых экспериментах на кошках и заканчивая клиническими наблюдениями. У животных рефлексы с сосудистых рефлексогенных зон характеризуются бо́льшей лабильностью и модулирующим влиянием внешнего дыхания в реакциях компонентов кардиореспираторной системы. Эта зависимость сохраняется при физических нагрузках в целостном организме практически здоровых людей, а также в условиях реабилитации пациентов с постковид-ассоциированными состояниями. Дается физиологическое обоснование клинической значимости разработанного нами кардиореспираторного показателя как объективного критерия оценки адаптационных возможностей организма, в том числе для определения эффективности лечебного воздействия.

Ключевые слова: кардиореспираторная система, кардиореспираторный показатель, коэффициент Хильдебрандта, КОВИД-19.

NERVOUS REGULATION OF CARDIOPULMONARY INTERACTION. CARDIORESPIRATORY INDEX AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE

S.V. Kupriyanov
I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract. This article provides an overview of the long-term physiological research conducted by our department. Some crucial mechanisms of cardiorespiratory interaction were described, starting with the studies of combined reflexes on the respiratory and cardiovascular systems in acute experiments on cats and ending with clinical observations on humans. The article demonstrates the higher level of variability and the modulatory influence of the respiratory component in the cardiorespiratory functional system's responses, both during the formation of reflexes from vascular

reflexogenic zones in animals and also during the rehabilitation of patients with post-COVID-associated conditions. The article provides a physiological justification of the clinical significance of the cardiorespiratory index we have developed. This index is an objective criterion for assessing the adaptive capabilities of the whole body, as well as the criterion of medical treatment effectiveness.

Keywords: cardiorespiratory system, cardiorespiratory index, Hildebrandt coefficient, COVID-19.

Тесное взаимодействие сердечно-сосудистой и дыхательной систем общеизвестно. К.Ф.В. Людвигом (1846) было введено понятие дыхательной аритмии, К. Гейманс (1938) получил Нобелевскую премию за описание роли рефлексогенной зоны дуги аорты в регуляции артериального давления и внешнего дыхания. В середине прошлого века в монографиях выдающихся советских физиологов В.Н. Черниговского и М.В. Сергиевского указывается, что дыхательная и сердечно-сосудистая системы участвую в решении одной общей задачи – обеспечение газообмена. Даже в обзорной статье невозможно упомянуть всех значимых работ по изучению кардиореспираторного взаимодействия. Н.А. Миславский, В.В. Парин, Б.И. Ткаченко, С.В. Аничков и М.Л. Беленький – лишь некоторые из авторов подобных исследований. Наши непосредственные учителя, также внесшие немалый вклад в данную проблематику – Н.А. Агаджанян, В.В. Петровский, В.С. Куприянов.

На протяжении почти двух веков, включая конец прошлого, сохранялось весьма общее понимание координации дыхания и кровообращения как периодически активных генераторов. Достаточно вспомнить, что широко известный коэффициент Хильдебрандта (КХ) (ЧСС/ЧД) получил это свое устоявшееся название лишь в конце XX века (1998) во многом благодаря работам А.М. Вейна.

Чувствительные методы определения синхронизации между такими нестационарными генераторами, как сердце и внешнее дыхание, да еще и в условиях выраженных шумовых влияний целостного организма, были предложены относительно недавно. Так, используя концепцию анализа синхронизации в хаотических, зашумленных генераторах, было показано наличие силь-

ной фазовой координации между этими анатомическими системами как в условиях покоя, так и при различных нормальных и патологических нагрузках [9]. Последнее время утвердилось понимание обоюдонаправленного влияния дыхания и кровообращения, когда, например, гемодинамические сдвиги являются пусковым механизмом изменения внешнего дыхания [10]. С клинической точки зрения представляются значимыми данные об усилении кардиопульмонального согласования у пациентов с хирургическими и терапевтическими патологиями в сравнении со здоровыми испытуемыми [11].

На основании теории функциональных систем П.К. Анохина не только в физиологии, но и в клинической медицине приобретает все большее распространение понятие кардиореспираторной функциональной системы. Кардиореспираторная система (КРС) – это частная функциональная система, регулирующая газообмен и кислотность на уровне тканей.

Наши собственные исследования закономерностей работы КРС начались с изучения открытой нашим учителем В.С. Куприяновым сосудистой рефлексогенной зоны позвоночных артерий. Сосудистые рефлексогенных зоны (СРЗ) – небольшие участки кровеносной системы, на которых сконцентрированы баро-, хемо-, а возможно, осмо- и терморецепторы. Общепризнанными в организме можно считать порядка шести СРЗ. Три из них открыты и описаны на кафедрах нормальной физиологии сначала Башкирского медицинского института, затем Чувашского университета. В частности, изучение СРЗ позвоночных артерий (ПА) началось на нашей кафедре в конце 70-х годов и продлилось до начала 2000-х. Эксперименты проводились на кошках, носили острый характер и подробно освещены многими предыдущими публикациями. В этих исследованиях производилось изменение давления или химизма перфузата в ПА, которая сохраняла с организмом только нервные связи (гемодинамическая изоляция) [6].

Была доказана реализация барорефлексов с СРЗ ПА на артериальное давление, внешнее дыхание, тонус сосудов сетчатки, внутреннего уха, резистивных сосудов, емкостных сосудов спланхнического бассейна. Продемонстрирована хеморецептивная активность этой зоны. Проведена сравнительная характери-

стика баро- и хеморефлексов зоны ПА с таковыми с синокаротидной зоны, которые оказались качественно однонаправленными [5]. Показано существование рефлекторного компонента этиологии болезни Меньера и синдрома ПА.

Ближе к концу этих многолетних исследований, во многом благодаря методике *одновременно* проводимых пнеймографии и регистрации системного артериального давления, становилось очевидным, что, помимо изучения непосредственно СРЗ ПА, мы получаем общие данные о закономерностях интегративной регуляции дыхания и кровообращения в целостном организме. Например, при формировании совместных рефлексов на сердечно-сосудистую и дыхательную системы физиологическими раздражителями наиболее лабильным является внешнее дыхание, активность которого начинает изменяться при меньшей силе воздействий, а выраженность рефлексов оказывается большей в сравнении с таковыми на сердечно-сосудистую систему. При этом минутный объем дыхания изменяется *преимущественно* за счет дыхательного объема и в меньшей степени за счет частоты. При минимальных нагрузках формирование кардиореспираторных баро- и хеморефлексов с СРЗ происходит прежде всего по дыхательному типу, за счет увеличения амплитуды актов вдоха и выдоха, а частота дыхания может даже снижаться [8].

Также выявлен ряд других особенностей нервных механизмов интегративной регуляции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, которые здесь не освещаются по причине ограниченного объема статьи, и поскольку она посвящена более общему значимому вопросу. Реализуются ли у человека закономерности взаимодействия сердечно-сосудистой и дыхательной систем, выявленные нами в острых экспериментах на кошках?

По мнению Н.А. Агаджаняна, «… состояние КРС является универсальным индикатором функциональных резервов и адаптивных функций организма» [1]. Следовательно, определение изменений активности самой КРС позволит судить о сдвигах приспособительных возможностей организма и его состоянии в целом. Для оценки выраженности напряжения КРС необходим коэффициент расчета с использованием параметров ее активно-

сти, связанных с содержанием газов и кислотностью (буферной емкостью) крови [2, 4; и мн. др.]. В настоящее время единственным общепризнанным подобным методом является вычисление КХ (в норме – 2,8-4,9). Однако, этот коэффициент учитывает только частотные характеристики работы дыхательной и сердечно-сосудистой систем. По этой причине КХ характеризует в большей степени вегетативный статус организма, являющийся жесткой константой организма, слабо зависящей от нагрузок. Существование единственного метода, который, к тому же, не учитывает силовых характеристик в активности КРС, следует признать недостаточным.

В достижении общего конечного полезного результата кардиопульмональной системой два показателя интегрируют роль всех компонентов, полноценно характеризуя ее активность – это минутный объем кровотока и минутный объем дыхания.

Нами предложен кардиореспираторный показатель (КРП):

$$МОК/МОД = (ЧСС*СО)/(ЧД*ДО),$$

где МОК – минутный объём кровотока, МОД – минутный объём дыхания, ЧСС – частота сердечных сокращений, СО – систолический объем, ЧД – частота дыхания, ДО – дыхательный объем.

Были поставлены задачи выявления поведения КРП у относительно здоровых людей при нагрузках разной выраженности. Так же интересовала возможность использования этого показателя как объективного критерия оценки эффективности курации пациентов с патологиями сердечно-сосудистой и/или дыхательной систем.

Исследования были начаты на относительно здоровых людях (199 человек) в возрасте от 18 до 27 лет, обоего пола, различных типов конституции. Предоставлялись краткосрочные, в течении 60 секунд велоэргометрические нагрузки различной выраженности, начиная от очень легкой и заканчивая очень тяжелой (по классификации Борга, RPE, 1970). До нагрузки, на ее высоте и через 3 минуты после производились спирография, аппаратные тоно- и пульсометрии. У каждого испытуемого параметры регистрировались *одновременно.*

Рассчитывались МОД и МОК. СО вычислялся по общепризнанной формуле Старра. Производился расчет КХ и КРП.

В заданных условиях КРП в норме в покое составил 0,39-0,5.

Все закономерности кардиореспираторного взаимодействия, впервые выявленные нами в экспериментах на кошках, нашли свое качественное подтверждение в исследованиях на людях. Например, при очень легкой нагрузке происходило незначительное, статистически недостоверное увеличение гемодинамических показателей. Одновременно с этим ДО и МОД значимо повышались, однако ЧД уменьшалась (*NB!*). При усилении нагрузки до уровня легкой и выше ЧД также начинала возрастать. Логично, что наибольшее увеличение МОД было получено в сериях со значительными нагрузками. Но во всех сериях параметры дыхательной системы (ДО, ЧД, МОД) изменялись с большей выраженностью, чем сердечно-сосудистой (СО, ЧСС, МОК). Таким образом, амплитуда дыхательных движений оказывается наиболее лабильной величиной. Наиболее ригидной в заданных условиях оказывается сердечно-сосудистая система.

Каковы были реакции предложенного нами КРП в сравнении с таковыми КХ?

При минимальном физическом стрессе КХ изменялся выраженно. Однако, выявленное нами снижение ЧД при минимальных нагрузках уменьшало значение КХ, что делает этот результат неадекватным наличию стрессорного воздействия. Коэффициент начинал незначительно сдвигаться в положительную сторону при более выраженных воздействиях, но при этом он практически терял лабильность, что, очевидно, объясняется краткосрочностью нагрузки.

В то же время КРП оказывался не только заинтересованным, но и пропорциональным условиям повышающейся степени мощности. Учитывая, что нагрузки предоставлялись в течении всего 60 сек., то чувствительность данного коэффициента следует считать высокой. Другими словами, предложенный нами показатель адекватно, пропорционально и быстро отражает даже малые изменения состояния КРС. Следовательно, он может быть использован в клинике для оперативной, «у постели больного» диагностики соответствующих сдвигов, а также в качестве объективного критерия раннего определения эффективности проводимого лечения.

С целью определения возможной справедливости вышеозначенного утверждения проведены исследования клинической

направленности на пациентах, проходящих курсовую реабилитацию с постковид-ассоциированными состояниями различного генеза. Количество наблюдений – 219, средний возраст – 60 лет, обследуемые – обоего пола, различных типов конституции, состояние – хорошее. Определялись параметры, необходимые для расчета КРП и КХ. Спирография, аппаратные тоно- и пульсометрия осуществлялись одновременно, только в покое на моменты поступления и выписки. Сравнивались изменения КРП с изменениями дискретных параметров, его составляющих, а также с КХ.

В доступной литературе по исследуемой патологии нам удалось обнаружить только две работы с измерением ДО и проведением его сравнительной характеристики с реакциями ЧСС и МОД. Столь малое количество работы, конечно же, критически недостаточно [3, 7].

Нами выявлено, что реакции КРС при курации последствий коронавируса реализуются преимущественно по дыхательному (а не по сердечно-сосудистому) типу с наиболее выраженной реактивностью именно ДО. Реагирование параметров работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем, в клинике традиционно определяемых дискретно, преимущественно были статистически недостоверны, на что указывал коэффициент Стьюдента, превышающий 0,05. Следовательно, беря за основу у конкретного пациента общеклинические величины внешнего дыхания и гемодинамики дискретно, т.е. без выявления их интегративного взаимодействия (как это делается по современным клиническим стандартам), оказывается невозможным статистически достоверное определение эффективности лечебных воздействий.

Изменение КХ практически отсутствовали (с 5,29±1,97 на 5,34±1,41). При этом использование КРП имело высокую валидности. При поступлении КРП равнялся 0,21±0,07, к концу реабилитации составил 0,39±0,07, т.е. увеличивался почти в 2 раза, приближаясь к норме у практически здоровых людей, имел малый разброс средней.

Таким образом, многолетними исследованиями нашей кафедры показано, что предложенный нами КРП адекватно отражает степень адаптационного напряжения КРС даже при мини-

мальных нагрузках. Данный показатель может быть использован для характеристики эффективности реабилитационных мероприятий у людей с постковид-ассоциированными состояниями. Логично предположить, что КРП окажется информативным при лечении и других патологий сердечно-сосудистой и/или дыхательной систем. Подтверждение этого является предметом наших текущих исследований.

Список литературы

1. Хронофизиология, хронофармакология и хронотерапия / Н. А. Агаджанян [и др.]. Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2005. 336 с.
2. Донина Ж. А. Межсистемные взаимоотношения дыхания и кровообращения // Физиология человека. 2011. Т. 37, № 2. С. 117–128.
3. Механика дыхания и газообмен при остром респираторном дистресс-синдроме, ассоциированным с COVID-19 / Р. А. Ибадов [и др.] // Общая реаниматология. 2022. Т. 18, № 5. С. 24–31.
4. Кривощеков С. Г., Диверт Г. М., Диверт В. Э. Индивидуальные особенности внешнего дыхания при прерывистой нормобарической гипоксии // Физиология человека. 2006. Т. 32, № 3. С. 62–69.
5. Куприянов С. В. Состояние системного артериального давления у кошек при стимуляции хеморецепторов рефлексогенной зоны позвоночной артерии // Авиакосмическая и экологическая медицина. 1996. Т. 30, № 1. С. 60–62.
6. Куприянов С. В. Функциональная характеристика интероцептивной зоны позвоночных артерий // Морфологические ведомости. 2007. № 3-4. С. 39–42.
7. Chaudhuri S., Nileshwar A. “Happy hypoxia” of COVID-19: are we happy with our oxygen reserves? // Indian J. of Respiratory Care. 2020. Vol. 9, № 2. PP. 131–133.
8. Kupriyanov S. V., Semenova L. M., Bochkarev S. V. Principles of cardiorespiratory interaction in realization of chemo- and baroreflexes // New Armenian Med. J. 2016. Vol. 10, № 2. PP. 4–13.
9. Synchronization in the human cardiorespiratory system / C. Schäfer [et al.] // Phys. Rev. E. 1999. Vol. 60. P. 857.
10. Reversible Transitions between Synchronization States of the Cardiorespiratory System / A. Stefanovska [et al.] // Phys. Rev. Lett. 2000. Vol. 85, № 22. PP. 4831–4834.
11. Does synchronization reflect a true interaction in the cardiorespiratory system? / E. Toledo [et al.] // Med. Eng. Phys. 2002. Vol. 24, № 1. PP. 45–52.

РОЛЬ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

С.В. Леженина, Н.А. Кириллов, С.Н. Григорьев
Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Аннотация. В статье обозначена роль фундаментальных исследований в развитии медицинской науки, в становлении персонализированной и пациент-ориентированной медицины; приводится пример финансирования научных изысканий студентов и преподавателей вуза.

Ключевые слова: фундаментальная, персонализированная и пациент-ориентированная медицина.

THE ROLE OF FUNDAMENTAL MEDICINE IN THE MODERN WORLD

S.V. Lezhenina, N.A. Kirillov, S.N. Grigoriev
I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract. The article outlines the role of fundamental research in the development of medical science, in the establishment of personalized and patient-oriented medicine; and provides an example of funding scientific research by students and university teachers.

Keywords: fundamental, personalized and patient-oriented medicine.

Переход к современной, высокотехнологической медицине невозможно представить без непрерывного развития фундаментальных наук и, прежде всего, биологии и химии. Изобретения и открытия, прорывные достижения в области этих наук позволяют создавать и внедрять в клиническую практику инновационные медицинские технологии, открывают дорогу для расширения границ персонализированной медицины, представляющую собой наиболее актуальную проблему здравоохранения [1-2; 4-5].

Исходя из этого, целью работы стало изучение места и роли фундаментальной медицины в решении проблемы перехода к персонализированной и пациент-ориентированной медицине.

Персонализированная медицина опирается на индивидуальные особенности отдельных пациентов и направлена на улуч-

шение результатов диагностики, профилактики и лечения заболеваний органов и систем организма. В частности, ДНК-анализ человека позволяет определить риск развития генетических заболеваний, отбирать наиболее эффективные схемы лечения, эффективные и безопасные препараты, предугадать реакцию иммунной системы на воздействие лекарственных средств или физических (химических) воздействий; комплексный химический анализ отдельных биологических объектов – определить характер протекания физиологических процессов в норме и при патологических состояниях, в ходе терапии и при лечебных воздействиях, а применение информационных технологий, искусственного интеллекта – создавать и внедрять в клиническую практику специализированные программы и алгоритмы, позволяющие обрабатывать полученные данные для оценки сложившейся ситуации и принятия клинических решений.

Кроме этого, внедрение элементов персонализированной медицины в клиническую практику позволяет: манифестировать заболевания на ранних стадиях и приступить к лечению до появления диагностических или специфических симптомов; снизить число неэффективных лечебных процедур, уменьшая тем самым стоимость лечения; минимизировать риск появления нежелательных (побочных) эффектов в ходе лечения.

Пациент-ориентированная медицина также предполагает учет индивидуальных характеристик, предпочтений, ценностей и образа жизни, физического, эмоционального, психологического и социального состояние больного при лечении и уходе. При этом пациент превращается в активного участника процесса за счет установления с врачом доверительных отношений, который не только консультирует и лечит больного, но и предлагает альтернативные варианты лечебных процедур с учетом мнений пациента. Индивидуальный подход ведет к повышению степени удовлетворённости больных, позволяет более точно диагностировать болезни и выбирать наиболее эффективную терапию, что позволяет наиболее рационально использовать ресурсы медицинского учреждения и всего здравоохранения в целом.

Препятствиями на пути перехода к пациент-ориентированной и персонализированной медицине являются: не укомплектованность медицинских учреждений врачами; дефицит времени у специалистов, недостаток знаний у больных о своём

состоянии, возможных вариантах лечения и последствиях; финансовая несостоятельность медицинских учреждений, наличие религиозных, культурных и социальных барьеров между врачами и пациентами [3].

Возможные пути решения вышеназванных проблем показывают значимость фундаментальных исследований, которые со временем воплощаются в прикладные, клинические достижения, выступают одним из факторов социально-экономического развития государства. Научные изыскания прикладного характера, проводимые в научно-исследовательских и образовательных медицинских учреждениях, направленные на преобразование результатов фундаментальных исследований в решение конкретных медицинских задач, получили название трансляционных исследований, а область биомедицины - трансляционной медицины.

В число задач трансляционной медицины входит поиск перспективных моделей, методов и средств лечения, эффективных для использования в клинической практике. Применение трансляционных исследований позволяет сократить период от получения результатов лабораторных, а затем и клинических испытаний до внедрения в повседневную практику (укоротить путь «от лаборатории до пациента»). Часто такие исследования проводятся в рамках решения коммерческой, клиент-ориентированной задачи, например, в фармацевтической индустрии и поэтому не могут сравниться с фундаментальными разработками, проводимыми при финансовой поддержке со стороны государства.

Государственная финансовая поддержка фундаментальных исследований осуществляется по отдельным направлениям, которые обозначены в качестве национальных приоритетов. Они характерны и для отдельных научно-исследовательских, конструкторских центров и научно-образовательных учреждений. Так, в ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова» по разделу «Естественные науки» насчитывается более 90 направлений фундаментальных исследований, касающихся биологии, химии и физики. Большинство этих работ призваны решать прикладные задачи медицины, химической, пищевой, аграрной, строительной, транспортной отраслей промышленности. Финансирование исследований производится из Фонда поддержки молодежных стартапов и Фонда развития науки Чувашского госуниверситета.

Одним из приоритетных областей научных изысканий в области медицины остается направление «Исследование на доклиническом уровне фармакологической активности и эффективности потенциальных лекарственных веществ», а в качестве исполнителей выступают преподаватели, студенты и аспиранты медицинского и химико-фармацевтического факультетов.

Таким образом, фундаментальные исследования, финансируемые государством, способствуют эволюции новых прорывных технологий в области медицины и остаются фактором социально-экономического развития России.

Список литературы

1. Беличенко С. А. Высокие технологии в современной медицине // ЭКО. 2011. № 10. С. 48–58.

2. Власов В. В. Время биотехнологов // В мире науки. 2013. № 10. С. 18–23.

3. Кириллов Н. А., Григорьев С. Н. Меры социальной поддержки и причины «кадрового голода» в системе здравоохранения // Наука и образование: опыт, проблемы, перспективы развития : материалы междунар. науч.-практ. конф. Красноярск, 2024. С. 50–55.

4. Кириллов Н. А., Мустафин С. А. Философские аспекты использования искусственного интеллекта в фармакологии // Духовные основы отношений человек – природа : материалы Всерос. (Национальной) науч.-практ. конф. с междунар. участием. Чебоксары, 2025. С. 40–44.

5. Котов Ю. Б. Новые математические подходы к задачам медицинской диагностики. М. : Едиториал УРСС, 2004. 326 с.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ЦИАНОБАКТЕРИИ LEPTOLYNGBYA CF. ECTOCARPI ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ТОКСИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

А.П. Лыков, И.П. Уваров, Е.К. Долгалев
Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

Аннотация. Цианобактерии – источник биологически активных соединений, в том числе фикобилипротеинов с антиоксидантным по-

тенциалом. В патогенезе токсических гепатитов и воспалительных заболеваний кишечника одним из механизмов повреждающего действия является накопление свободных радикалов. Показана безопасность внутрижелудочного введения цианобактерии *Leptolyngbya cf. ectocarpi* мышам. Введение цианобактерии мышам с токсическими гепатитами снижает лейкоцитоз, активность АлАТ и АсАТ, а при декстран сульфат-индуцированном колите – клинические признаки заболевания. Таким образом, на моделях токсического гепатита и воспалительного заболевания кишечника показан терапевтический эффект цианобактерии.

Ключевые слова: цианобактерия, токсический гепатит, воспалительное заболевание кишечника, биохимический профиль крови, цитокины.

THERAPEUTIC POTENTIAL OF CYANOBACTERIUM LEPTOLYNGBYA CF. ECTOCARPI IN EXPERIMENTAL MODELS OF TOXIC GEPATITIS AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

A.P. Lykov, I.P. Uvarov, E.K. Dolgalev
Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – branch of the Insitute of Cytology and Genetica SB RAS, Novosibirsk, Russia

Abstract. Biologically active substances, such as phycobiliproteins with antioxidant potential, are found in cyanobacteria. The buildup of free radicals is one of the harmful mechanisms involved in the pathophysiology of inflammatory bowel disease and toxic hepatitis. It has been shown that giving mice Leptolyngbya cf. ectocarpi cyanobacteria intragastrically is safe. Mice with toxic hepatitis that get cyanobacteria treatment have lower levels of leukocytosis, ALT, and AST activity, as well as fewer clinical symptoms of dextran sulfate sodium-induced colitis. Cyanobacteria have therefore been shown to have a therapeutic impact in models of inflammatory bowel disease and toxic hepatitis.

Keywords: cyanobacteria, toxic hepatitis, inflammatory bowel disease, blood biochemichal profile, cytokines.

Введение. Парацетамол одно из часто используемых лекарственных препаратов во всем мире и причина острого поражения печени при передозировке [2, 8]. Другой причиной острых и хронических токсических поражений печени является употребление алкоголя [3]. Во всем мире отмечена тенденция увеличе-

ния частоты и распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе и среди молодых лиц [4]. Традиционные способы лечения ВЗК (5-аминосалициловая кислота, сульфасалазин, кортикостероиды и антитела к TNFα) низко эффективны, что диктует поиск новых биологически активных молекул, включая вещества природного происхождения [4]. Цианобактерии это природный источник биологически активных молекул, проявляющих антимикробное, иммунносупрессивное, противовоспалительное, антиоксидантное и противоопухолевое действие [1, 5].

Цель исследования – оценить терапевтический потенциал цианобактерии *Leptolynbya cf. ectocarpi (L. cf. ectocarpi)* при токсических гепатитах и ВЗК у мышей.

Материалы и методы. Все работы с животными выполнены с соблюдением гуманности. Биомассу цианобактерии *L. cf. ectocarpi* наращивали в фотобиореакторах, экстракт цианобактерии получали трехкратной заморозкой/разморозкой с последующим осаждением на центрифуге. Острую токсичность цианобактерии (1,25 г/мышь или 2,5 г/мышь) оценивали на самках мышах линии C57Bl6. Алкогольный гепатит индуцировали внутрижелудочным введением 40% раствора этанола на 5% растворе глюкозы (0,5 мл/мышь/однократно/сутки/5 суток) самцам мышам линии C57Bl6, парацетамоловый гепатит внутрижелудочным введением 0,4 мг/мышь/однократно/сутки/5 суток самкам мышам линии C57Bl6, а ВЗК внутрижелудочным введением 5% раствора DSS (декстран сульфат натриевая соль) из расчета 0,5 мл/мышь/однократно/сутки/5 суток самкам мышам линии CD-1. Контроль - мыши, которым не инициировали патологические процессы, интактные мыши, получавшие 5% суспензию или экстракт цианобактерии (контроль цианобактерии); опытные группы - алкогольный/парацетамоловый гепатит или DSS-индуцированное ВЗК без лечения, алкогольный/ парацетамоловый гепатит или DSS-индуцированное ВЗК, которым вводили суспензию или экстракт цианобактерии через 30 минут после инициирующих факторов и алкогольный/парацетамоловый гепатит или DSS-индуцированное ВЗК, которые получали суспензию или экстракт цианобактерии до индукции патологического процесса за 7 суток. Кроме этого, в модели DSS-индуци-

рованного ВЗК часть животных получали циклофосфан или преднизолон в терапевтической дозе. Животных выводили из эксперимента дислокацией шейного отдела позвоночника, забирали кровь. В сыворотке крови с использованием коммерческих наборов определяли уровень альбумина, глюкозу, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности, холестерин, билирубин, АлАТ и АсАт, мочевину, мочевую кислоту, общий антиоксидантный статус и цитокины (IL-1β, TNFα, IL-10).

Результаты и обсуждение. Нами не выявлено токсичности цианобактерии (суспензия или экстракт), но наблюдалось увеличение белков и метаболитов белкового и пуринового обмена, снижение липидов и не существенные колебания АлАТ и АсАт в сыворотке крови мышей C57Bl6. Цианобактерия *L. cf. ectocarpi* снижает количество лейкоцитов, уровень белков и метаболитов белкового и пуринового обмена, липидов, АлАТ и АсАТ, билирубина по сравнению с группой этанола или парацетамола без лечения. Цианобактерия значимо снижала выраженность воспалительных процессов в кишечнике по сравнению с группой контроля DSS и группами сравнения циклофосфан, преднизолон. Отмечено увеличение метаболитов пуринового обмена, снижение липидов, IL-1β и TNFα в сочетание с увеличением уровня IL-10 в сыворотке крови мышей, пролеченных цианобактерией *L. cf. ectocarpi* по сравнению с контрольной группой DSS.

У крыс на модели токсического гепатита, инициированного CCl_4 прием цианобактерии *Arthrospira platensis* способствует выраженности изменений в гематологических показателях крови, печеночных трансаминотрансфераз, воспаления и некроза в печени, дислепидемии, повышению активности глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы и каталазы, а также ингибированию продуктов перекисного окисления липидов и уровней оксида азота в печени крыс [7].

Экстракты цианобактерий и микроводорослей *Chlorella pyrenoidos*a, *Spirulina platensis* и *Synechococcus sp.* способствуют усилению барьерной функции кишечного эпителя человека Caco-2, что обусловлено активацией белка теплового шока-27 и белков плотного соединения окклюдина и клаудина-4 *in vitro*, а прием экстрактов при ВЗК индуцированным DSS снижал тя-

жесть клинических проявлений колита, выраженность воспаления в толще слизистой кишечника [6]. Прием комплекса из цианобактерии *Synechocystis sp*. PCC6803 и *Bacillus subtilis* на фоне ВЗК у мышей способствовало формированию условий для продукции в полости кишечника цианобактерией водорода (H_2), что в свою очередь способствовало удалению активных форм кислорода и снижению воспаления в кишечнике [9].

Заключение. Таким образом, нами показан терапевтический потенциал цианобактерии *L. cf. ectocarpi* при патологических процессах в органах пищеварительного тракта.

Список литературы

1. Искусных О. Ю., Искусных А. Ю., Искусных Д. О. Цианобактерии – перспективные объекты биотехнологии и медицины // Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий. 2021. № 83(4). С. 70–77.

2. Отравления парацетамолом: эпидемиология, диагностика, лечение (состояние вопроса) / В. Г. Сенцов [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. № 23(6). С. 108–131.

3. Alcohol-associated liver disease-Global epidemiology / F. Åberg [et al.] // Hepatology. 2024. Vol. 80, № 6. PP. 1307–1322.

4. Cosín-Roger J. Inflammatory Bowel Disease: Immune Function, Tissue Fibrosis and Current Therapies // Int J Mol Sci. 2024. Vol. 25, № 12. P. 6416.

5. Cyanobacteria and Microalgae as Sources of Functional Foods to Improve Human General and Oral Health / G. F. Ferrazzano [et al.] // Molecules. 2020. Vol. 25, № 21. P. 5164.

6. Microalgae aqueous extracts exert intestinal protective effects in Caco-2 cells and dextran sodium sulphate-induced mouse colitis / W. Guo [et al.] // Food Funct. 2020. Vol. 11, № 1. PP. 1098–1109.

7. Hepatoprotective effect of Spirulina platensis against carbon tetrachloride-induced liver injury in male rats / N. A. Mohamed [et al.] // J Pharm Pharmacol. 2021. Vol. 73, № 11. PP. 1562–1570.

8. Differentiating Ischemic Hepatitis from Acetaminophen Overdose in Acute Liver Failure: Role of Acetaminophen Adducts-Ischemic Hepatitis vs Acetaminophen Overdose / J. A. Rule [et al.] // Dig Dis Sci. 2024. Vol. 69, № 10. PP. 3952–3961.

9. Cyanobacteria-probiotics symbionts for modulation of intestinal inflammation and microbiome dysregulation in colitis / J. Yang [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. 2024. Vol. 121, № 52. P. e2403417121.

ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫЕ КИСЛОТЫ И СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ КАРБАМИДА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ

С.О. Махмудов, Л.Н. Ниязов
Бухарский государственный медицинский институт
имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан

Аннотация. В статье проанализированы современные подходы к получению производных гидроксибензойных кислот с карбамидом. Рассмотрены классические и модифицированные методы синтеза (Кольбе–Шмитт, Фишер, Стеглих, Шоттен–Бауман), механосинтез, а также роль соединений в фармацевтике и промышленности.

Ключевые слова: гидроксибензойные кислоты, карбамид, амиды, уреиды, синтез.

HYDROXYBENZOIC ACIDS AND UREA-BASED COMPOUNDS AND THEIR SIGNIFICANCE

S.O. Makhmudov, L.N. Niyazov
Bukhara State Medical Institute
named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan

Abstract. This paper reviews modern approaches the production of hydroxybenzoic acid derivatives with carbamide. Classical and modified synthetic routes (Kolbe-Schmitt, Fischer, Steglich, Schotten-Baumann), mechanosynthesis, and applications in pharmaceuticals and industry are discussed.

Keywords: hydroxybenzoic acids, urea, amides, ureides, synthesis.

Введение. Гидроксибензойные кислоты – важный класс ароматических карбоновых кислот с широким спектром применения в медицине, косметике и промышленности. Их структурные изомеры (орто-, мета-, пара-) определяют реакционную способность и биологическую активность. Особый интерес представляют соединения, полученные при взаимодействии гидроксибензойных кислот с карбамидом – амиды и уреиды, обладающие фармакологическими свойствами.

Цель исследования – систематизация методов синтеза гидроксибензойных кислот и их производных с карбамидом, анализ свойств полученных соединений и оценка их практической значимости и потенциальных рисков.

Материалы и методы. Анализ материалов выполнен на основе рецензируемой литературы, фармакопейных данных и электронных баз. Рассматриваемые методы синтеза: Кольбе-Шмитт, этерификация Фишера, метод Стеглиха (DCC/DMAP), условия Шоттен-Бауманна, механосинтез и карбодиимидные реакции (CDI, DCC, EDC). Для характеристики соединений применены методы IR, NMR и масс-спектрометрии, а также оценка растворимости, pKa и температуры плавления.

Результаты и обсуждение. *Изомеры гидроксибензойных кислот*. Орто-изомер (салициловая кислота) характеризуется pKa ≈ 2,97 и растворимостью ~1,8 г/л при 20°C. Классическая карбоксилизация фенолятов по Кольбе–Шмитту дает высокие выходы салициловой кислоты. Пара- и мета-изомеры находят применение как консерванты и прекурсоры эфиров.

Соединения с карбамидом. Конденсация карбоновой кислоты и карбамида даёт N-ацилуреиды и амиды. N-(п-гидроксибензоил)карбамид, полученная от п-изомера, имеет потенциальное применение в агротехнике и фармакологии. Салициламид – классическое аналгетическое соединение.

Применение и свойства. Производные гидроксибензойных кислот применяются для синтеза эфирных соединений (метилсалицилат, фенилсалицилат), как консерванты (парабены) и в наноформуляциях – в частности для стабилизации наночастиц серебра (AgNPs) фенольными лигандами. Потенциальные риски: аллергические реакции, влияние парабенов на эндокринную систему и побочные действия аспирина.

Промышленное применение и перспективы. Коммерческое производство салициловой кислоты традиционно использует Колбе–Шмитт, однако современные модификации (карбонатные реагенты, мягкие основания, механосинтез) повышают экологичность процессов. Биотехнологические подходы (биосинтез) рассматриваются как перспективные для устойчивого производства.

Выводы. Гидроксибензойные кислоты и их производные с карбамидом представляют значительный научный и практический интерес. Современные методы синтеза повышают безопасность и эффективность производства, однако контроль дозировки и оценка побочных эффектов остаются необходимыми.

Дальнейшие исследования в области биосинтеза и «зеленых» технологий являются перспективными.

Соединение	Метод получения	Химические свойства	Практическое применение	Побочные эффекты
Метилсалицилат	Этерификация метанолом	Жидкость, мятный запах	Анальгетик, при ревматизме	Аллергия, зуд, отек
Фенилсалицилат	Фенол + $SOCl_2$	Белые кристаллы, tпл 41-43 °C	Антисептик, косметика	Дерматит, бронхоспазм
Натрий салицилат	Колбе-Шмитт	Соль, pH 6-7, растворим в воде	Антипиретик	Токсичность, автокисление
Ацетилсалициловая кислота	Ацетилирование уксусным ангидридом	Кристаллическая, Тпл 135 °C	Анальгетик, антикоагулянт	Кровотечение, эрозии ЖКТ

Список литературы

1. Спектральные методы анализа органических соединений / А. К. Брель [и др.]. Бухара : Durdona, 2019. 105 с.

2. Amann R., Peskar B. A. Anti-inflammatory effects of aspirin and sodium salicylate // European journal of pharmacology. 2002. Vol. 447, № 1. PP. 1–9.

3. Beynon C. B., James K. C. The autoxidation of sodium salicylate in aqueous solution // Journal of Pharmacy and Pharmacology. 1967. Vol. 19, № 10. PP. 660–666.

СКРИНИНГ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ МАО-В ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОЛСУЛЬФОНАМИДА НА ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

С.С. Петухов, В.Н. Федоров, М.К. Корсаков, А.А. Шетнев, Н.Н. Вольхин

Центр трансфера фармацевтических технологий имени М.В. Дорогова – научное подразделение Ярославского государственного педагогического университета имени К.Д. Ушинского, Ярославль, Россия

Аннотация. Исследовали противопаркинсоническую активность бензолсульфонамидных селективных ингибиторов МАО-В на моделях экспериментального паркинсонизма у белых мышей и крыс. Было изу-

чено 15 соединений-кандидатов (лабораторный шифр S1–S15). В качестве препарата сравнения использовали разагилин. Только соединения S9 и S13 оказались эффективнее разагилина по предупреждению у животных развития симптоматики болезни Паркинсона (ригидности, олигокинезии и каталепсии, тремора и нарушений эмоционально-поведенческой активности).

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; ингибиторы МАО; экспериментальный паркинсонизм; бензолсульфаминамидное производное.

SCREENING OF SELECTIVE MAO-B INHIBITORS OF BENZENESULFONAMIDE DERIVATIVES FOR ANTIPARKINSONIAN ACTIVITY

S.S. Petukhov, V.N. Fedorov, M.K. Korsakov, A.A. Shetnev, N.N. Volkhin

Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, podrazd. M.V. Dorogov CTFT, Yaroslavl, Russia

Abstract. The antiparkinsonism activity of benzenesulfonamide-selective MAO-B inhibitors was studied in models of experimental parkinsonism in white mice and rats. Fifteen candidate compounds (laboratory codes S1–S15) were studied. Rasagiline was used as a comparator. Only compounds S9 and S13 were more effective than rasagiline in preventing the development of Parkinson's disease symptoms (rigidity, oligokinesia and catalepsy, tremor, and emotional-behavioral disturbances) in animals.

Keywords: Parkinson's disease; MAO inhibitors; experimental parkinsonism; benzenesulfonamide derivative.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) относится к нейродегенеративным заболеваниям ЦНС. В основе патогенеза БП лежит нарастающая со временем гибель дофамин содержащих нейронов в черной субстанции и области голубого пятна [2].

Лекарственное лечение БП - ведущее направление в ее терапии. При дебюте болезни до 70 лет лечение чаще всего начинают с ингибиторов МАО-В [2]. В настоящее время в клинике используются необратимые ингибиторы МАО-В (селегилин и разагилин), а также обратимые ингибиторы МАО-В плюс - сафинамид и зонисамид [3].

В 2017-2022 гг. в Центре трансфера фармацевтических технологий (Ярославль, РФ) был проведен синтез ряда бензолсуль-

фонамидных производных, для которых в исследованиях in vitro была определена более высокая в сравнении с существующими лекарствами селективность по отношению к МАО-В, что позволяет предполагать у них наличие высокой противопаркинсонической активности на фоне снижения их нежелательного действия.

Цель исследования. Определение противопаркинсонической активности у бензолсульфонамидных селективных ингибиторов МАО-В in vivo на модели экспериментального паркинсонизма у белых мышей и крыс.

Материал и методы исследований. Для исследования антипаркисонической активности in vivo вновь синтезируемых ингибиторов МАО-Б применялись модели паркинсонического синдрома, вызванная системным введением 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) на мышах (однократно, внутрибрюшинно в дозе 30 мг/кг), галоперидоловой каталепсии у крыс (однократно, внутрибрюшинно в дозе 2 мг/кг) и пилокарпинового тремора у мышей (однократно, внутрибрюшинно в дозе 0,75 мг/кг) [1, 4].

Всего было изучено 15 соединений-кандидатов, получивших лабораторные шифры с S1 по S15. В качестве препарата сравнения использовался разагилин – селективный ингибитор МАО-В в дозировке 2 мг/кг, в той же дозе вводились и исследуемые соединения. Все препараты применялись внутрижелудочно в виде суспензии за 30 минут до эксперимента. Для исследования было использовано 230 белых мышей-самцов линии ICR (CD-1) массой 25-30 г. и 110 белых крыс-самцов массой 220-250 г. Исследование на животных одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 6 от 14.09.2023 г.

Полученные результаты подвергались статистической обработке при помощи программы БИОСТАТИСТИКА. Количество определений каждого показателя в различных опытах составляло 6-10 (данные представлены в виде средних, $M \pm m$). Для межгрупповых сравнений использовался критерий t Стьюдента (при наличии нормального распределения) и непараметрический критерий Уилкоксона (при его отсутствии), для множественных сравнений использовался критерий Стьюдента с поправкой

Бонферрони. Достоверность внутригрупповых различий определялась по парному критерию t Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение. Среднее значение длины шага в группе интактного контроля составило 6,24±0,20 см, а при введении МФТП достоверно снизилось до 5,29±0,18 см. Использование для лечения животных разагилина позволило нормализовать длину их шага до 6,18±0,14 см. Из 15 исследуемых соединений достоверно по отношению к контрольной группе восстанавливали среднюю длину шага вещества S1, S9, S12, S13 и S15. Тенденция к нормализации данного показателя прослеживалась у соединений S2, S3, S6, S8, S11 и S14.

В тесте «Открытое поле» введение мышам МФТП вызывало достоверное падение горизонтальной активности в 3 раза; разагилин препятствовал этому. Из исследуемых соединений показатель горизонтальной активности восстанавливался только при введении S13. Соединение S9 также достоверно увеличивало горизонтальную активность в 1,9 раза. Тенденция к повышению данного показателя наблюдалась при использовании S2, S7, S8 и S11.

Достоверное падение вертикальной активности в контроле было в 5 раз; хотя разагилин и препятствовал этому, однако данный показатель все равно снижался в 1,9 раза. Схожую активность показали S9, S10 и S13.

Введение МФТП достоверно в 2 раза снизило исследовательское поведение мышей; разагилин, хотя и препятствовал достоверному падению исследовательской активности у мышей с моделированным паркинсонизмом, однако имелась тенденция (в 1,5 раза) к ее снижению. Из исследуемых препаратов падению исследовательской активности препятствовали всего 2 соединения S5 (уровень разагилина) и S9 (уровень здоровых животных). В тоже время восстановление показателей груминга происходило только при введении соединения S13.

Таким образом, из 15 исследуемых соединений только S13 и S9 оказались сравнимы с разагилином по предупреждению у животных развития ригидности и олигокинезии по всем исследуемым показателям, причем S13 превосходило эталонный препарат в коррекции эмоционально-поведенческой активности, а S9 - в коррекции исследовательской активности.

Среднее значение времени усаживания в группе контроля составило 17,7 ± 4,3 сек в первый час после введения галоперидола, а затем 3,8 ± 1,8 и 2,9 ± 0,8 сек на через 2 и 3 часа эксперимента. Использование разагилина удлинило время усаживания крыс на 42% ($p > 0,05$) в первый час и на 27% ($p > 0,05$) во второй час после применения галоперидола. Продолжительность каталепсии достоверно снизилась в 2,4 раза через 60 и на 22% через 120 мин.; тенденция к снижению продолжительности каталепсии на 16% сохранялась и через 180 мин после введения галоперидола. У 16% крыс в течение первого часа эксперимента каталепсии не наблюдалось. Также в первый час опыта каталепсия не развилась у 16% крыс на фоне применения S1, S11 и S13; у 33% - при использовании S15 и у 84% - S9. Также соединение S11 достоверно в 1,5 раза пролонгировало время усаживания животных, а у соединений S1, S12, S13 и S15 это наблюдалось в виде тенденции. Продолжительность каталепсии достоверно снижали S2 и S15 (-52%), S12 (-55%). Введение и S9 практически предупреждало развитие каталепсии в первый час эксперимента. Через 120 мин. после введения галоперидола время усаживания крыс достоверно в 2 раза пролонгировал S13; соединения S2, S9, S11, S12 и S15 также увеличивали продолжительность данного показателя, но в виде тенденции. Уровень каталепсии достоверно снижали S1, S9 и S11. Через 3 часа после введения галоперидола при введении S1 и S9 имела место лишь тенденция к увеличению времени усаживания на 55%.

Таким образом, при терапии каталепсии S9 был эффективнее разагилина; равным последнему был S1, незначительно уступали S11 и S13.

При введении пилокарпина мышам тремор возникал в среднем через 39,2±5,9 сек и длился 288,8±21,1 сек. Применение разагилина достоверно в 2 раза повышало латентный период тремора и в 2,5 раза его снижало его длительность на фоне уменьшения его интенсивности. На все три изучаемых параметра положительно и достоверно влияли S9 и S13, причем первый превышал терапевтическую активность разагилина.

Заключение. Из 15 производных бензолсульфонамида селективных ингибиторов МАО-В только соединения S9 и S13 на моделях экспериментального паркинсонизма проявили значи-

мый терапевтический потенциал, превышающий таковой разагилина. И только по этим препаратам можно планировать дополнительные исследования.

Статья подготовлена в рамках Государственного задания Ярославского государственного педагогического университета им. К.Д. Ушинского на 2025 год от Минпросвещения РФ по теме «Разработка нового лекарственного средства для лечения нейродегенеративных заболеваний на основе ингибитора моноаминоксидазы».

Список литературы

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / А. Н. Миронов (ред.) ; Министерство здравоохранения и социального развития РФ, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения». М. : Гриф и К, 2012. 944 с.

2. The Role of Monoamine Oxidase B Inhibitors in the Treatment of Parkinson's Disease - An Update / Z. X. Chew [et al.] // CNS Neurol Disord Drug Targets. 2023. Vol. 22, № 3. PP. 329–352.

3. Katzung's Basic & Clinical Pharmacology. 16th Edition. Mc Graw Hill, 2024. PP. 517–537.

4. Conditional neural knockout of the adenosine A_2A receptor and pharmacological A_2A antagonism reduce pilocarpine-induced tremulous jaw movements: Studies with a mouse model of parkinsonian tremor / J. D. Salamone [et al.] // European Neuropsychopharmacology. 2013. Vol. 23, № 8. PP. 972–977.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ГЕНТАМИЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ОТОТОКСИЧНОСТИ В КУЛЬТУРЕ ЭКСПЛАНТОВ ОРГАНА КОРТИ

Е.В. Поликарпов[1], С.В. Козин[1], З.В. Бакаева[1, 2]

[1]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

[2]Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия

Аннотация. Гентамицин-индуцированная ототоксичность – частая причина необратимой потери слуха. Органотипические культуры эксплантов органа Корти *ex vivo* позволяют разрабатывать терапевтические подходы для лечения и профилактики потери слуха. Целью

данной работы была разработка экспериментальной модели на основе эксплантатов органа Корти новорожденных мышей для скрининга отопротекторов. Впервые полиэтиленимин апробирован в качестве адгезионного субстрата для эксплантов органа Корти к поверхности культуральной посуды. Он обеспечивает надежную адгезию тканей и не обладает токсичностью по отношению к волосковым клеткам. Исследовалась возможность моделирования гентамициновой ототоксичности при обработке культуры гентамицином (500 мкМ). Гентамицин вызывал гибель волосковых клеток с ожидаемым базально-апикальным градиентом, при этом в контрольной группе волосковые клетки оставались интактными. Модель пригодна для изучения отопротекции и ототоксичности.

Ключевые слова: ототоксичность, внутренние волосковые клетки, наружные волосковые клетки, органотипическая культура.

MODELING GENTAMICIN-INDUCED OTOTOXICITY IN ORGAN OF CORTI EXPLANTS CULTURE

E.V. Polikarpov[1], S.V. Kozin[1], Z.V. Bakaeva[1, 2]
[1]FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU of MOH of Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia;
[2]National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

Abstract. Gentamicin-induced ototoxicity is a common cause of irreversible hearing loss. Organotypic cultures of the cochlear explants *ex vivo* allow the development of therapeutic approaches for the treatment and prevention of hearing loss. The aim of this study was to develop an experimental model based on cochlear explants from neonatal mice for screening otoprotective agents. For the first time, polyethyleneimine was tested as an adhesive substrate for cochlear explants on the surface of culture dishes. It provides reliable tissue adhesion and is non-toxic to hair cells. The possibility of modeling gentamicin ototoxicity was investigated by treating the culture with gentamicin (500 μM). Gentamicin caused hair cell death with the expected basal-to-apical gradient, while in the control group the hair cells remained intact. The model is suitable for studying otoprotection and ototoxicity.

Keywords: ototoxicity, inner hair cells, outer hair cells, organotypic culture.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, приблизительно 5% населения планеты страдают нару-

шениями слуха (1). Гентамицин-индуцированная ототоксичность – частая причина необратимой потери слуха. На сегодняшний день не существует терапевтических подходов для решения данной проблемы (2).

Для разработки подходов к лечению и профилактики потери слуха широко применяются ex vivo органотипические культуры, позволяющие выявлять отопротекторную активность различных веществ (3).

Целью данной работы была оптимизация экспериментальной модели органотипической культуры экспланта органа Корти для изучения гентамицин-индуцированной ототоксичности. Исследуемыми параметрами были токсичность и адгезивность полиэтиленимина (ПЭИ) который использовали в качестве субстрата для прикрепления эксплантов к культуральной посуде, а также морфологическая оценка волосковых клеток при воздействии гентамицина.

Материалы и методы. Изолирование улитки и подготовка эксплантов органа Корти.

Была проведена декапитация новорожденных мышей (P2-P3) с дальнейшим вскрытием полости черепа и экстирпацией головного мозга. С помощью пинцетов Dumont #4 улитки были извлечены из полости черепа и перенесены в холодный сбалансированный раствор солей Хэнкса (HBSS). С помощью пинцетов Dumont #55 удалялась отическая капсула улитки и спиральная связка с сосудистой полоской. Кортиев орган был удален с модиолуса. Полученные экспланты разрезали микропрепаровальным ножом на три фрагмента, соответствующие базальной, средней и апикальной частям улитки.

Культивирование эксплантов. Экспланты культивировали на покровных стеклах, покрытых ПЭИ, в культуральных чашках в среде DMEM/F12+Glutamax, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (ФБС) и ампициллина натриевую соль в концентрации 50 мкг/мл, в течение 17 часов при 37 °C и 5% CO_2.

Воздействие исследуемых веществ на экспланты органа Корти. Обработка эксплантов органа Корти проводилась следующим образом: культивирующая среда заменялась на среду того же состава с добавлением гентамицина 500 мкМ. В контрольной группе среда заменялась на такую же без добавления

гентамицина. Обработка длилась 24 часа, после чего среды заменялись на обычную культивирующую среду. Через 24 часа после замены эксплантs фиксировали.

Иммуноцитохимия. Эксплантs фиксировали в 10% растворе формальдегида в течение 30 мин, образцы пермеабилизировали 0,1% Triton X-100 на PBS в течение 15 мин и обрабатывали 1% BSA на PBS в течение 30 мин при комнатной температуре. Для визуализации актинового цитоскелета волосковых клеток проводили окрашивание фаллоидином в течение 30 мин. Эксплантs анализировали с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа с двадцатикратным (x20) увеличением.

Подсчёт волосковых клеток. Для анализа каждого эксплантa выбирали четыре непересекающиеся области длиной 100 мкм каждая, в которых волосковые клетки не имели признаков артефактного повреждения. Количество живых волосковых клеток, идентифицируемых по наличию неповрежденной кутикулярной пластинки со стереоцилиями, подсчитывали в каждой области. Полученные значения усредняли для получения среднего числа волосковых клеток на 100 мкм в эксплантe. Среднее количество волосковых клеток для каждого участка эксплантов в опытных группах делили на соответствующий показатель в контрольной группе и умножали на 100 для расчета процента выживаемости ВК (% от контроля). Процент гибели волосковых клеток в группе гентамицина рассчитывали по формуле: [(Контроль - Опыт) / Контроль] × 100%.

Результаты. ПЭИ, использованный в качестве субстрата для адгезии кохлеарных эксплантов к поверхности покровных стекол, не проявлял токсичности в отношении волосковых клеток в течение 72 часов культивирования. Морфологическая целостность эксплантов сохранялась, что подтверждалось наличием всех клеток одного ряда внутренних волосковых клеток (ВВК) и трех рядов наружных волосковых клеток (НВК). В процессе замены культуральной среды или растворов при проведении иммуноцитохимии полиэтиленимин обеспечивал плотную адгезию и стабильность эксплантов на поверхности покровного стекла.

Потеря волосковых клеток под действием 500 мкМ гентамицина демонстрировала четкий базально-апикальный градиент, с максимальным повреждением в базальной области и ми-

нимальным – в апикальной. В таблице приведена доля погибших клеток при воздействии гентамицином.

Потеря волосковых клеток на участках кохлеарных эксплантов 100 мкм при моделировании гентамицин-индуцированной ототоксичности

Отдел эспланта	ВВК	НВК
Апикальный	12,5%	24,7%
Средний	72,8%	57,2%
Базальный	100%	100%

Выводы. ПЭИ может применяться в качестве субстрата для адгезии кохлеарных эксплантов к поверхности чашек для конфокальной микроскопии, поскольку не оказывает токсического действия на волосковые клетки при культивировании в течение 72 часов. Он обеспечивает достаточную адгезию эксплантов органа Корти к стеклам культуральных чашек. Дальнейшие эксперименты должны показать возможность применения полиэтиленимина при более долгосрочном культивировании.

Характеристики гентамициновой ототоксичности с использованием предложенного метода культивирования согласуется с литературными данными, что отмечается по базально-апикальному характеру повреждения эксплантов. Учитывая отсутствие токсических свойств у полиэтиленимина по отношению к волосковым клеткам, полагаем, что его использование в качестве адгезионного субстрата не вносит дополнительной переменной при моделировании гентамициновой ототоксичности в органотипической культуре эксплантов органа Корти.

Список литературы

1. Chadha S., Kamenov K., Cieza A. The world report on hearing, 2021 // Bulletin of the World Health Organization. 2021. Vol. 99. PP. 242–242A.

2. Reynard P., Thai-Van H. Drug-induced hearing loss: Listening to the latest advances // Therapies. 2024. Vol. 79, № 2. PP. 283–295.

3. In vitro culture of mammalian inner ear hair cells / L.-W. Zhang [et al.] // J Zhejiang Univ Sci B. 2019. Vol. 20, № 2. PP. 170–179.

АКТИВНОСТЬ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА

И.С. Рожкова
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Изучена синтетическая активность ткани тимуса крыс в условиях хронической интоксикации. Методы исследования позволили регистрировать уровни содержания общего белка и альбумина в ткани вилочковой железы в норме и при хроническом воздействии серосодержащего природного газа Астраханского газоконденсатного месторождения. Выявлены и описаны возрастные колебания содержания общего белка и альбумина в организме крыс. Установленные изменения свидетельствуют о снижении синтетической активности ткани тимуса с возрастом крыс и об истощении резервных возможностей в условиях моделированной хронической интоксикации. У половозрелых животных зафиксирован более активный режим работы тимоцитов, чем у молодых и старых крыс. Практическая ценность экспериментальных данных необходима для разработки методов коррекции негативных эффектов при интоксикации.

Ключевые слова: вилочковая железа, стресс, крысы, интоксикация.

THYMUS GLAND ACTIVITY UNDER ENVIRONMENTAL STRESS

I.S. Rozhkova
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The synthetic activity of rat thymus tissue under conditions of chronic intoxication was studied. The research methods allowed recording the levels of total protein and albumin in the thymus tissue under normal conditions and under chronic exposure to sulfur-containing natural gas from the Astrakhan gas condensate field. Age-related fluctuations in the content of total protein and albumin in the rat body were identified and described. The established changes indicate a decrease in the synthetic activity of the thymus tissue with age in rats and the depletion of reserve capacities under conditions of simulated chronic intoxication. In sexually mature animals, a more active mode of thymocyte function was recorded than in young and old rats. The practical

value of the experimental data is necessary for developing methods for correcting the negative effects of intoxication.

Keywords: thymus gland, stress, rats, intoxication.

Актуальность. Защитная активность организма на внешнее воздействие серосодержащим природным газом зависит от морфофункционального состояния ткани вилочковой железы. Серосодержащие поллютанты при длительном воздействии оказывают действие и в ткани тимуса, нарушая обменные процессы между микроциркуляторным руслом и тимоцитами. Токсический эффект и функциональная активность вилочковой железы в условиях экологического стресса могут быть выявлены с помощью регистрации колебания содержания общего белка и альбумина. Ритмическая активность белков в ткани является показателем степени токсического воздействия в условиях интоксикации, вызванной природным газом. В литературных источниках практически нет сведений о ритмической активности общего белка и альбуминов в ткани тимуса крыс, как в норме, так и в условиях экологического стресса.

Цель работы. Выявить и изучить ритмическую синтетическую активность белков в тимусе крыс на этапах онтогенеза и при воздействии природного серосодержащего газа Астраханского газоконденсатного месторождения.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования выбраны 90 самцов беспородных белых крыс, имеющих в условиях вивария свободный доступ к пище и воде. Животные разделили на контрольных и экспериментальных. Контрольные животные находились по 4 часа в герметически закрытой затравочной камере, что и опытные, но без присутствия серосодержащего газа. Экспериментальные животные подвергались воздействию природным сероводородсодержащим газом, в концентрации 90 ± 4 мг/м^3 в течение 6 недель по 4 часа в день. Опытных и интактных животных забивали через каждые 20 минут в течении 3-х часов после прекращения момента затравки. После наркотизации животных производили декапитацию и забор ткани железы. Уровень белков в гомогенатах ткани регистрировали с помощью биуретового и унифицированного методов на спектрофотометре Baekman (США). Материалы обработаны

статистически с использованием компьютерных программ Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. Выявленное содержание общего белка, альбумина и глобулинов характеризуются как околочасовые осцилляции с периодами от 20-30 минут. Синтетическая активность изучаемых белков во всех возрастных группах при развивающейся интоксикации угнетается. Так, в сравнении с контролем у молодых животных при токсическом воздействии происходит снижение содержания общего белка на 7% и альбумина на 46% от среднего. Так же при этом происходит снижение амплитуды колебаний - общего белка на 28% и альбумина на 22%. В ткани тимуса половозрелых животных в условиях стресса динамика содержания общего белка и альбумина сохраняет околочасовую периодичность, но в сравнении с контролем содержание общего белка снижается на 77% и альбумина на 45% от среднего. Токсическое воздействие приводит к снижению амплитуды колебаний общего белка на 12,5%, но к увеличению амплитуды колебаний альбумина на 16%, что связано, вероятно, с его основной функцией транспортного белка. В ткани тимуса стрессированных старых крыс уровень общего белка ниже на 11% и альбумина на 48% от среднего в сравнении с контрольными значениями.

Выводы. С возрастом, у половозрелых животных амплитуда колебаний белков тимуса ниже, чем у молодых, что вероятно связано с более «экономным» режимом работы тимоцитов и высокой степенью их синхронизации. У старых животных снижение амплитуды колебаний белков в сравнении, как с половозрелыми, так и с молодыми группами животных на всех стадиях эксперимента связано, по-видимому, с происходящими в тимусе инволютивными процессами.

Список литературы

1. Дубинина Е. Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях стресса // Вопросы медицинской химии. 2001. Т. 47. Вып. 6. С. 561–581.

2. Fukami K., Sekiguchi F., Kawabata A. Hydrogen sulfide and T-type Ca^{2+} channels in pain processing, neuronal differentiation and neuroendocrine secretion // Pharmacology. 2017. Vol. 99, № 3-4. PP. 196–203.

3. Wallace J. L., Wang R. Hydrogen Sulfide-Based Therapeutics: Exploiting a Unique but Ubiquitous Gasotransmitter // Nat. Rev. Drug Discov. 2015. Vol. 14, № 50. PP. 329–345.

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ MORUS NIGRA

Д.А. Сальникова, М.К. Макалатия, Т.А. Кринцова, Г.Н. Умарова, Ю.В. Шур
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. В статье приведены результаты определения количества флавоноидов, органических кислот и аскорбиновой кислоты в экстрактах листьев *Morus nigra,* а также оценка их антиоксидантной активности. Установлено, что наибольшее количество биологически активных веществ содержит экстракт, полученный на спирте этиловом 50% концентрации: флавоноиды в пересчете на рутин – 3,4%, органических кислот в пересчете на яблочную кислоту – 0,82%, аскорбиновая кислота – 49,6 мг%. Оценка антиоксидантной активности экстрактов в отношении стабильных радикалов DPPH установила максимальную степень ингибирования у экстракта, полученного на 50% спирте этиловом – 75,5%. Полученные результаты актуализируют необходимость дальнейших исследований фармакологической активности листьев Шелковицы черной с целью создания на их основе антиоксидантных средств.

Ключевые слова: природные антиоксиданты, антиоксидантная активность, листья *Morus nigra.*

PHYTO-CHEMICAL COMPOSITION AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF MORUS NIGRA LEAF EXTRACT

D.A. Salnikova, M.K. Makalatia, T.A. Krintsova, G.N. Umarova, Yu.V. Shur
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The article presents the results of determining the amount of flavonoids, organic acids and ascorbic acid in extracts of Morus nigra leaves, as well as an assessment of their antioxidant activity. It was found that the extract obtained with 50% ethyl alcohol contains the largest amount

of biologically active substances: flavonoids in terms of rutin – 3.4%, organic acids in terms of malic acid – 0.82%, ascorbic acid - 49.6 mg%. Evaluation of the antioxidant activity of the extracts against stable DPPH radicals established the maximum degree of inhibition in the extract obtained with 50% ethyl alcohol – 75.5%. The results obtained actualize the need for further studies of the pharmacological activity of black Mulberry leaves in order to create antioxidant agents based on them.

Keywords: natural antioxidants, antioxidant activity, Morus nigra leaves.

В настоящее время отмечается возрастание интереса к исследованиям биологической активности новых источников лекарственных препаратов растительного происхождения, что связано с неоспоримыми их преимуществами. Известно, что фитопрепараты оказывают высокую фармакологическую активность, не уступающую химически синтезированным соединениям, при этом, как правило, являются менее токсичными и практически не оказывают побочных эффектов. Установлено, что растительные препараты обладают выраженным антиоксидантным действием, что определяет эффективность их использования практически при всех патологических процессах. Способность фитопрепаратов корректировать окислительно-восстановительные изменения связаны с их химическим составом. Известно, что наличие природных антиоксидантов, таких как флавоноиды, органические кислоты и витамина С, определяют выраженную антиоксидантную активность.

Наше внимание привлекло растение семейство Тутовых (*Moraceae*) – листопадное дерево Шелковица черная (*Morus nigra*). Плоды данного растения широко используются в качестве пищевого продукта, однако в народной медицине часто используются и листья. В связи с чем, целью работы явилась оценка химического состава и антиоксидантной активности экстракта листьев *Morus nigra*.

Материалы и методы. Объектом исследования явились листья Шелковицы черной, произрастающей на территории Астраханской области, собранные в апреле 2025 г и высушенные в естественных условиях воздушно-теневым способом. Экстракт листьев был получен путем настаивания с экстрагентом (спирт этиловый 40%, 50% и 70%) в соотношении 1:5 на водяной бане

при температуре 60°С в течение 3 часов с последующим удалением спирта на ротационном испарителе.

Количество биологически активных веществ определяли общепринятыми методами – органические кислоты (в пересчете на яблочную кислоту) и флавоноиды (в пересчете на рутин) спектрофотометрически; аскорбиновая кислота – титрометрически.

Антиоксидантную активность экстрактов листьев Шелковицы черной измеряли с помощью метода DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил), основанного на взаимодействии антиоксидантов с стабильным радикалом DPPH. Для чего стандартный раствор DPPH (5 × 10-4 М) в этаноле, подкисленном уксусной кислотой, разводили этанолом в соотношении 1:10 для получения рабочего раствора и затем к его 5 мл добавляли 50 мкл экстрактов и регистрировали кинетику убыли оптической плотности раствора на протяжении 30 минут при длине волны 517 нм на спектрофотометре ПЭ-5400В. В качестве контрольного образца выступал рабочий раствор DPPH.

Антиоксидантную активность (АОА) определяли по формуле: АОА = (Аконтр – Ах/Аконтр) · 100%, где Ах – оптическая плотность исследуемого раствора, Аконтр – оптическая плотность исследуемого образца. АОА выражали в процентах ингибирования активности DPPH.

Все измерения проводили в пятикратной повторности с последующей статистической обработкой результатов, используя для оценки различий параметрический t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Уровень статистической значимости различий в группах сравнения оценивали при $p \leq 0,05$.

Результаты. Проведенный фитохимический анализ экстракта листьев Шелковицы черной показа наличие флавоноидов в пересчете на рутин – в экстракте полученным на спирте этиловом 50% -3,4% (RSD = 2,7%), 40% - 2,8% (RSD = 4,6%), 70% - 3,1% (RSD = 4,1%); органических кислот в пересчете на яблочную кислоту в экстракте, полученным на спирте этиловом 50% - 0,82% (RSD = 2,6%), 40% - 0,24% (RSD = 3,4%), 70% - 0,66% (RSD = 4,5% %); аскорбиновой кислоты в экстракте, полученным на спирте этиловом 50% - 49,6 мг% (RSD = 2,6%), 40% - 47,5 мг% (RSD = 2,4%), 70% - 43,2 мг% (RSD = 3,6%).

Результаты оценки антиоксидантной активности экстрактов листьев *Morus nigra* в отношении стабильных радикалов DPPH установлена максимальная степень ингибирования у экстракта, полученного на 50% спирте этиловом – 75,5%, на 40% - 63,4%, на 70% - 59,5%.

Полученные результаты подтверждают то факт, что выраженность антиоксидантной активности растительных препаратов напрямую зависит количества природных антиоксидантов в их составе.

Таким образом, наибольшее количество биологически активных веществ и выраженная антиоксидантная активность отмечены в экстракте листьев *Morus nigra*, полученным на 50% спирте этиловом. Полученные результаты актуализируют необходимость дальнейших исследований фармакологической активности листьев Шелковицы черной с целью создания на их основе антиоксидантных средств.

Список литературы

1. Антиоксидантная и антирадикальная активность in vitro экстрактов травы Sanguisorba officinalis L., собранной в различные фазы развития / Е. М. Мальцева [и др.] // Медицина в Кузбассе. 2017. Т. 16, № 2. С. 32–38.

2. Мурталиева В. Х., Цибизова А. А., Сергалиева М. У. Количественное определение гидроксикоричных кислот и оценка антиоксидантных свойств Amorpha fruticosa L // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2024. Т. 10, № 3. С. 147–154.

3. Оценка содержания основных групп биологически активных веществ и антиоксидантная активность экстракта листьев Rubus caesius L / А. А. Цибизова [и др.] // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2024. Т. 10, № 4. С. 230–238.

4. Phytochemical characterization and evaluation of the antioxidant activity of certain plant extracts in combination with prediction of the pharmacological mechanism: understanding potential therapeutic applications in dyslipidemia and obesity / E. I. Ilie [et al.] // Biomedicine. 2024. Vol. 12, № 7. P. 1431.

5. Antioxidant Activity of Dry Birch (Betula Pendula) Leaves Extract / D. Penkov [et al.] // Folia Med (Plovdiv). 2018. Vol. 60, № 4. PP. 571–579.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕЛЕЗЕНКИ КРЫС ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ СЕЛЕНА

Е.С. Самакина, Л.М. Меркулова, М.А. Прокопьева, Н.В. Бубнова
Чувашский государственный университет
имени И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить морфологические и морфометрические изменения селезенки через 1 и 2 месяца после поступления селена.

Материалы и методы. В работе исследовали морфологические и морфометрические параметры селезенки. Животные были разделены на 2 группы: 1 группа – контрольная; 2 группа – крысы, получавшие селен с питьевой водой.

Результаты. Установлено, что через 1 месяц после завершения приема селена преобладали лимфоидные узелки без герминативного центра, был повыше лимфоидный коэффициент и снижен индекс Керногана. Через 2 месяца сохранялось преобладание лимфоидных узелков без герминативного центра и увеличение лимфоидного коэффициента, указывающий на активацию гуморального звена иммунного ответа.

Ключевые слова: морфометрия, селен, селезенка, индекс Керногана.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE SPLEEN OF RATS UPON SELENIUM INTAKE

E.S. Samakina, L.M. Merkulova, M.A. Prokopyeva, N.V. Bubnova
I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract. The aim of the study was to evaluate morphological and morphometric changes in the spleen 1 and 2 months after selenium administration.

Materials and Methods. Morphological and morphometric parameters of the spleen were examined. Animals were divided into 2 groups: Group 1 – control; Group 2 – rats receiving selenium through drinking water.

Results. One month after selenium administration, lymphoid nodules without a germinal center predominated, the lymphoid coefficient was higher, and the Kernoghan index was lower. After 2 months, the predominance of lymphoid nodules without a germinal center and the

increase in the lymphoid coefficient, indicating activation of the humoral component of the immune response, persisted.
Keywords: morphometry, selenium, spleen, Kernohan index.

Введение. Иммунная система обладает сложной многокомпонентной организацией и выполняет множество функций, включая противовоспалительную, противоопухолевую и др. Эффективность специфических и неспецифических иммунных ответов зависит от работы центральных и периферических органов иммунной системы [3, 5]. Одним из ключевых органов периферической иммунной системы является селезенка. Она занята иммунным «наблюдением» за кровью, а также участвует в рециркуляции лимфоцитов и эритроцитов [3]. Кроме этого, селезенка обладает уникальной структурной организацией: ее паренхима состоит из красной и белой пульпы, которые содержат значительную долю иммунокомпетентных клеток организма (по некоторым данным, около трети всех иммунных клеток), включая макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты [5] и эритроциты.

Селен является эссенциальным микроэлементом, выполняющим антиоксидантные, противовоспалительные и иммуностимулирующие функции. Имеются данные, что он может влиять как на врожденный, так и на адаптивный иммунный ответ, стимулируя пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [4,6]. По данным литературы известно, что высокие дозы селена вызывают инволюцию лимфоидных зон селезенки [2], а при его недостатке уменьшается пул циркулирующих Т-клеток [4]. Таким образом, селен обладает двояким воздействием на иммунную систему. В доступной нам литературе представлены отдельные сведения о влиянии селена на иммунитет, однако не известны данные о морфологических измерениях селезенки крыс через 1 и 2 месяца после завершения приема этого микроэлемента в дозировке 20 мк/кг массы тела.

Цель – изучить морфологические и морфометрические изменения селезенки через 1 и 2 месяца после поступления селена.

Материалы и методы. В исследовании использовали крыс-самцов линии Wistar в количестве 20 штук, исходный средний возраст и вес которых составил 60±1,5 дней и 122±8,9 гр. В течении всего эксперимента животные получали сбалансированное

питание. Экспериментальное исследование согласовано и единогласно одобрено на заседании локального этического комитета медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» Министерства науки и высшего образования РФ (протокол №3 от 24.05.2022 г.).

Животных разделили по 2 экспериментальным группам: 1 группа – контрольная; 2 группа - крысы-самцы получали селен с питьевой водой в дозировке 20 мкг/кг в течение месяца.

Во всех исследуемых группах вода предоставлялась в свободном доступе, и крысы-самцы пили ее по мере потребности. Подбор дозировки селена рассчитывался от среднего количества потребления воды крысами за день в условиях вивария. В среднем суточное потребление селена на крысу через питьевую воду составило 4±0,4 мкг. Животные (крысы) выводились из эксперимента через 1 и 2 месяца с момента завершения поступления селена путем декапитации с применением телазола из расчета 15 мг на 1 кг массы внутримышечно в соответствии с международными правилами работы с экспериментальными животными.

В работе были использованы следующие методы исследования:

1. измерение массы тела (гр) и селезенки (мкг) экспериментальным животным с помощью порционных весов SW-02 (производитель Cas, страна Южная Корея) и электронных лабораторных весов серии «Эва» Ска-120В (производитель ООО «Скейл-КАС», страна Российская Федерация);

2. окрашивание гематоксилином и эозином - для изучения морфологии структур селезенки и проведения морфометрии;

3. компьютерная морфометрия гистологических срезов селезенки (лицензионная программа «Микро-Анализ» и микроскоп МИКРОМЕД 3 ЛЮМ (Россия, Санкт-Петербург)): оценка количественных показателей площадей лимфоидных узелков (ЛУ) и герминативного центра (ГЦ) ($мм^2$), диаметра ЛУ (мкм), толщины ПМ (мкм), толщины стенки центральной артерии селезенки (мкм), диаметра внутреннего просвета центральной артерии селезенки (мкм);

4. оценка морфологических индексов для характеристики иммуноморфологии селезенки проводилась по методике предложенным В. П. Волковым [1]:

• *Лимфоидный коэффициент (ЛК)* – вычислялся для оценки соотношения В- и Т- зависимых зон. Соотношение и интенсивность иммунологических реакций гуморального и клеточного ответа объективно описывает ЛК. Снижение ЛК свидетельствует о подавлении клеточной формы иммунного ответа и преобладании гуморальной формы иммунологического ответа и наоборот. Вычислялся коэффициент по следующей формуле:

$$\text{ЛК} = {}^{D_{\text{ЛУ}}}\!/_{L_{\text{ПМ}}},$$

где $D_{\text{ЛУ}}$ – диаметр лимфоидных узелков, $L_{\text{ПМ}}$ – толщина периартериальных муфт.

• *Индекс Керногана (ИК)* – отражает степень пропускной способности микрососудов:

$$\text{ИК} = {}^{2 \times L}\!/_{D},$$

где L – толщина стенки центральной артерии, D – внутренний диаметр центральной артерии.

5. Полученные цифровые данные анализировали с помощью Microsoft Office Excel 2020 и программы Statistica 10.0 (Stat Soft Inc.) с использованием стандартных методов параметрической и непараметрической статистики. Сравнение независимых групп по количественному признаку проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни с учетом значений критерия Левена о равенстве дисперсий. Полученные данные выражали в виде средней арифметической величины со средней ошибкой соответственно $M \pm m$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

Результаты. Через 1 месяц после завершения приема селена абсолютная масса тела крыс снизилась и составляла 258±19,6 гр ($p < 0{,}033$) в отличие от контрольной группы животных аналогичного возраста, чей вес был 285±24 гр. При этом абсолютная масса селезенки осталась практически неизменной по сравнению с контрольной группой (665,1±71,17 мг) и составила 648,35±60,33 мг ($p < 0{,}01$).

Микроскопическая картина селезенки опытной группы не отличалась от контрольной группы. Через месяц с момента завершения приема селена отмечалось слияние лимфоидных узелков между собой и с периартериальной муфтой. Относительная толщина периартериальной муфты в опытной группе была до-

стоверно больше, чем в контрольной группе, увеличившись с 336,3±30,2 мкм до 428,2±28,6 мкм ($p < 0,03$). Вблизи центральной артерии наблюдалось скопление плотно расположенных базофильно окрашенных клеток.

В исследуемой группе обнаруживались ЛУ как с ГЦ, так и ЛУ без ГЦ. Преимущественно определялись ЛУ без ГЦ. Соотношение узелков без ГЦ к узелкам с ГЦ составляло 1,6:1. В контрольной группе это соотношение – 1:1,2.

Морфометрический анализ показал, что в опытной группе относительная средняя площадь ЛУ снизилась на 21% и составила 19,91±0,99 мм^2, тогда как в контрольной группе этот показатель был 25,19±2,89 мм^2. По форме ЛУ без ГЦ не отличались от контрольной группы, имели правильную округлую форму с четкой, ровной, отчерченной границей с КП и границами между зонами ЛУ. Но площадь данной структуры достоверно уменьшилась на 20% ($p < 0,05$) и составляла 18,39±1,34 мм^2. Площадь ЛУ с ГЦ составила 20,639±1,503 мм^2, что в 1,64 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с контрольной группой, чья площадь равнялась 33,769±9,591 мм^2.

Зона мантии окружала ГЦ по его периферии и была окрашена базофильно. Ее площадь незначительно увеличилась на 22% (таблица), а толщина по сравнению с контрольной группой оставалась неизменной ($p < 0,03$).

Площадь и толщина маргинальной зоны, наоборот, уменьшились в 1,5 раза ($p < 0,009$) и в 1,4 раза ($p < 0,009$) соответственно (таблица). В этой зоне отмечались вакуолизированные клетки с расположенным по центру ядром. Вероятно, это макрофаги или дендритные клетки.

При измерении морфометрических показателей центральной артерии выявили, что ее толщина и внутренний диаметр увеличились на 23% ($p < 0,012$) и в 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно (таблица). При этом ИК изменился незначительно (таблица). При вычислении ЛК выявили, что он повышен с 1,77±0,75 до 2,0±0,9.

Через 2 месяца с момента завершения приема селена масса тела крыс незначительно снизилась – 263±6,11 гр, в отличие от контрольной группы животных, чей вес составил 294±7,77 гр. При этом относительно предшествующего срока оставался без заметной динамики.

Напротив, абсолютная масса селезенки у экспериментальных крыс демонстрировала достоверное увеличение. Если в группе контроля масса органа составила 685,3±24,26 мг, то в исследуемой группе она достигла 866,47±60,28 мг, Кроме того, во внутри-групповой динамике у тех же животных абсолютная масса органа увеличилась в 1,33 раза ($p < 0,05$).

Морфометрические показатели структур селезенки контрольной и опытной групп через 1 и 2 месяца с момента завершения приема селена

Морфометрические параметры	1 контрольная группа	Опытная группа через 1 месяц после завершения приема селена	2 контрольная группа	Опытная группа через 2 месяца после завершения приема селена
Площадь мантийной зоны, мм^2	6,26±0,87	7,59±0,19	6,409±1,735	7,873±0,768
Толщина мантийной зоны, мкм	95,6±10,1	**81,4±3,27***	77,55±5,99	85,72±3,01
Площадь маргинальной зоны, мм^2	20,73±2,55	**14,31±1,56***	14,701±1,561	**19,861±1,333***
Толщина маргинальной зоны, мкм	125,23±8,34	**94,6±5,95***	107,9±3,83	**121,4±3,8***
Толщина стенки центральной артерии, мкм	11,58±0,72	**14,21±0,65***	14,34±0,75	**26,61±2,61****
Внутренний диаметр центральной артерии, мкм	12,58±1,75	**18,91±1,38***	20,31±3,24	26,77±1,27
Индекс Керногана	1,84±0,82	**1,5±0,94***	1,41±0,46	1,99±4,1

Примечание: *$p \leq 0,05$ – по сравнению с контрольной группой, **$p < 0,005$ – по сравнению с контрольной группой

Микроскопическая картина селезенки у животных через 2 месяца после завершения приема селена не отличалась от кон-

трольной группы. Относительная толщина ПМ у экспериментальных крыс увеличилась с 326,85±28,38 мкм до 451,79±57,33 мкм ($p < 0,04$) по сравнению с контрольными животными, при этом наблюдалось усиление базофильной окраски ткани. Рядом с центральной артерией сохранялось плотное клеток.

Были обнаружены ЛУ как с ГЦ, так и без них. Преимущественно определялись ЛУ без ГЦ. Соотношение узелков без ГЦ к узелкам с ГЦ составляло 1,5:1. В контрольной группе это соотношение – 1:2.

Морфометрические данные показали, что относительная средняя площадь ЛУ у животных опытной группы через 2 месяца после завершения приема селена достоверно снизилась в 1,4 раза 27,321±2,032 мм^2 ($p < 0,014$) по сравнению с контрольной группой, площадь которой составила 37,489±3,017 мм^2. Вместе с тем во внутри группой динамике относительно предыдущего срока у тех же животных данный показатель, напротив, возрос в 1,4 раза ($p < 0,05$). Площадь ЛУ без ГЦ уменьшилась в 1,4 раза ($p < 0,04$) по сравнению с группой контроля и составляла 22,587±2,539 мм^2. Площадь ЛУ с ГЦ была 31,668±3,115 мм^2, что в 1,4 раза ниже контрольной группы 43,867±3,854 мм^2 и одновременно меньше показателя, выявленного на предыдущем сроке исследования.

Площадь мантийной зоны, которая окружает ГЦ увеличилась на 23%, также происходило незначительное повышение ее толщины на 23,2% (таблица) относительно контрольной группы. Параллельно отмечено статистически значимое расширение маргинальной зоны: ее площадь превышала показатели как контрольной группы, так и предыдущего срока наблюдения в 1,4 раза ($p < 0,03$). Толщина маргинальной зоны также умеренно повышена на 13% ($p < 0,02$) относительно контроля и на 28% ($p < 0,05$) по сравнению с предшествующим сроком (таблица).

При измерении морфометрических показателей центральной артерии было выявлено, что ее толщина и внутренний диаметр достоверно увеличены в 1,8 раза ($p < 0,0005$) и на 32% соответственно (таблица). При этом ИК незначительно изменен и составил 1,99±4,1 (таблица). При вычислении ЛК было выявлено его снижение, составившее 1,71±0,44, что в 1,4 раза ниже коэффициента контрольной группы животных.

Выводы. Поступление селена в дозе 20 мкг/кг массы тела крыс вызвало морфологическую перестройку селезенки. Выявлялось утолщение периартериальной муфты, увеличение количества лимфоидных узелков без центра размножения и ЛК, что косвенно указывает на активацию Т-звена иммунного ответа. Через 2 месяца увеличились площадь и толщина мантийной и маргинальной зон, а также было выявлено снижение ЛК. Данные изменения, косвенно указывают об активности В-клеточного звена иммунного ответа. Таким образом, селен модулирует баланс между Т- и В-клеточными звеньями иммунного ответа селезенки.

Список литературы

1. Волков В. П. Новый алгоритм морфометрической оценки функциональной иммуноморфологии селезёнки // Universum: медицина и фармакология. 2015. № 5-6(18). С. 6.

2. Никитенко О. В., Путалова И. Н. Структурно-клеточные перестройки лимфоидных органов после внутрибрюшинного введения селенита натрия в токсической дозе // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 2. С. 32–35.

3. Характеристика иммуноморфологических процессов в селезенке пациентов с иммунной тромбоцитопенией / Н. С. Федоровская [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. 2020. Т. 9, № 3. С. 54–63.

4. Bae M., Kim H. The role of vitamin C, vitamin D, and selenium in immune system against COVID-19 // Molecules. 2020. Vol. 25, № 22. P. 5346.

5. Lewis S. M., Williams A., Eisenbarth S. C. Structure and function of the immune system in the spleen // Science immunology. 2019. Vol. 4, № 33. P. eaau6085.

6. Potential role of selenium in the treatment of cancer and viral infections / A. O. Rataan [et al.] // International journal of molecular sciences. 2022. Vol. 23, № 4. P. 2215.

ОЦЕНКА АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НАНОЧАСТИЦ МЕЗОПОРИСТОГО КРЕМНИЯ (SiNP)

Л.В. Сароянц
Астраханский государственный
медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Изучено влияние наночастиц мезопористого кремния на рост и морфологию Mycobacterium lufu на жидкой и плотной пита-

тельных средах. Установлено ингибирующее влияние SiNP на рост M.lufu, а также увеличение числа их зернистых форм, что может свидетельствовать о повреждающем действии изучаемых наночастиц на микобактериальные клетки.

Ключевые слова: химиотерапия, лепра, Mycobacterium lufu, наночастицы кремния.

EVALUATION OF ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY OF MESOPOROUS SILICON NANOPARTICLES (SiNP)

L.V. Saroyants
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The effect of mesoporous silicon nanoparticles on the growth and morphology of Mycobacterium lufu on liquid and solid nutrient media was studied. An inhibitory effect of SiNP on the growth of M.lufu was established, as well as an increase in the number of granular forms, which may indicate a damaging effect of the studied nanoparticles on mycobacterial cells.

Keywords: chemotherapy, leprosy, Mycobacterium lufu, silicon nanoparticles.

Введение. Микобактериальные инфекции в настоящее время представляют собой угрозу глобального уровня, что во многом обусловлено как особенностями генома и природной резистентности большинства их возбудителей к антимикробным средствам, так и индивидуальными иммуногенетическими характеристиками современного человека [1, 3]. Это свидетельствует о перспективности поиска антимикобактериальных соединений [2].

В последнее десятилетие существенно возрос интерес к экспериментальному изучению и внедрению в клиническую практику наноструктурных материалов. Одним из таких биоматериалов является нанопористый кремний [6]. Этот уникальный материал обладает такими свойствами как способность к биодеградации, к фотолюминесценции в видимой области спектра, при высокой степени пористости может быть переведен в биоактивное состояние, нетоксичен, в отличие от других наноматериалов [5]. В настоящее время определены перспективы использования наночастиц мезопористого кремния (SiNP): в качестве

наноструктурного контейнера для загрузки, хранения и транспортировки лекарственных веществ [4].

Цель исследования: изучение влияния наночастиц мезопористого кремния (SiNP) на рост культуры M. lufu.

Материалы и методы. SiNP обладают преимущественно сферической формой, имеют поликристаллическую структуру, а их средний размер составляет около 20-30 нм. Влияние SiNP оценивалось на рост 4-недельной культуры M.lufu, синхронизированной холодом (4 ºС) в течение 72 часов. Посевы M.lufu производили в пробирку с 5 мл жидкой питательной среды (МБТ-бульон), в которую вносили суспензию M.lufu (200 мкл) и водную суспензию, содержащую 250 мкг тестируемых SiNP. Контролем служили посевы M.lufu на МБТ-бульоне, не содержащие SiNP (положительный контроль), а также пробирки с питательной средой без посевов (контроль на стерильность среды). Посевы M.lufu инкубировали в МБТ-бульоне в течение 10 и 20 дней при температуре 31 ºС, а затем 0,05 мл суспензии высевали на среду Левенштейна-Йенсена. Из осадка готовили мазки на специальных предметных стеклах, окрашивали по Циль-Нильсену и подсчитывали количество микобактерий по методу Shepard, McRae [7] Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 11,0. Для выявления статистически значимых различий ($p \leq 0,05$) средних значений показателей в независимых группах использовался критерий Стьюдента и Вилкоксона-Мана-Уитни.

Результаты. Анализ результатов визуальной оценки роста M.lufu на МБТ-бульоне через 10 суток культивирования показал, что рост культуры в присутствии SiNP (250 мкг/5мл среды) отличался «ржавым» цветом питательной среды, формированием пленки и пены на её поверхности, а также образованием обильного осадка. Данный факт может быть обусловлен как взаимодействием SiNP с M.lufu, так и изменениями самой питательной среды, вызванными присутствием наночастиц. Через 20 суток при совместном культивировании M.lufu с SiNP степень выраженности признаков роста микобактерий нарастала: жидкая питательная среда приобретала интенсивный бурый цвет, и несколько уплотнялся осадок. В контроле на стерильность питательной среды на всех этапах исследования признаков роста не наблюдалось (МБТ-бульон оставался прозрачным).

При пересеве 10-суточной контрольной культуры M.lufu с МБТ-бульона на среду Левенштейна-Йенсена в контрольных посевах наблюдали типичный рост микобактерий, характеризующийся наличием крошкообразных R-колоний кремового цвета. В посевах тест-культуры, «контактировавшей» с SiNP, отмечали немногочисленные единичные «пленчатые» S-формы колоний. При пересеве 20-суточной опытной культуры на среду Левенштейна-Йенсена регистрировали изменения морфологических характеристик выросших колоний по сравнению с таковой после 10 суток культивирования: наблюдали преимущественно бурые слизистые колонии (S-формы).

Анализ результатов микроскопического исследования показал (таблица), что через 10 дней культивирования в присутствии SiNP общая численность M. lufu достоверно ниже по сравнению с таковой в контроле ($p \leq 0,05$). При этом среди интактных микробных клеток преобладают гомогенные формы ($p \leq 0,05$), а в культуре с SiNP – зернистые ($p \leq 0,05$). Через 20 дней происходило увеличение числа микобактерий как при стандартных условиях культивирования ($p \leq 0,05$), так и в присутствии SiNP ($p \leq 0,05$). Общее количество M.lufu, «контактировавших» с SiNP, было достоверно меньше по сравнению с таковым в контроле, что отмечалось и на I этапе исследования. Установленные отличия в соотношении гомогенных и зернистых форм M.lufu в сторону увеличения последних, вызванных присутствием SiNP в питательной среде, сохранялись на протяжении всего эксперимента.

Влияние SiNP на рост M.lufu (МБТ-бульон)

Объекты	**Общее количество M.lufu**	**Гомогенные формы M.lufu**	**Зернистые формы M.lufu**
	продолжительность культивирования 10 суток		
Контроль M.lufu	$(6,89\pm0,8)\cdot10^{7}$	$(6,85\pm0,8)\cdot10^{7}$	$(3,76\pm1,18)\cdot10^{5}$
Опыт M. lufu + SiNP	$(4,5\pm1,1)\cdot10^{6}$*	$(1,98\pm0,81)\cdot10^{4}$*	$(4,49\pm1,11)10^{6}$*
	продолжительность культивирования 20 суток		
Контроль M.lufu	$(13,2\pm1,97)\cdot10^{7\#}$	$(13,21\pm1,97)10^{7\#}$	$(3,5\pm1,75)\cdot10^{5\#}$
Опыт M.lufu + SiNP	$(1,71\pm0,55)\cdot10^{7}$*$^{+}$	$(6,68\pm2,49)\cdot10^{3}$*	$(1,7\pm0,5)\cdot10^{7}$*$^{+}$

Примечание: статистически достоверные различия ($p \leq 0,05$) через 10 и 20 дней культивирования: * – между контролем и опытом; # – в контроле; + – в опыте.

При исследовании мазков, окрашенных по методу Циля-Нильсена, отмечено формирование конгломератов, состоящих из M.lufu и SiNP, что, на наш взгляд, может свидетельствовать о непосредственном их взаимодействии.

Заключение. Проведенное исследование позволило установить особенности роста культуры M.lufu на жидкой и плотной питательных средах в присутствии SiNP. Рост микобактерий при культивировании на МБТ-бульоне с добавлением SiNP сопровождается изменением цвета и помутнением питательной среды, появлением пены и пленки на её поверхности и обильного осадка, причем выраженность данных признаков нарастает с увеличением продолжительности культивирования. Рост M.lufu, «контактировавших» с SiNP, на плотной питательной среде характеризуется формированием «пленчатых» (10 суток культивирования) и бурых слизистых (20 суток культивирования) колоний. Присутствие SiNP в жидкой питательной среде способствует подавлению роста M.lufu и приводит к увеличению числа их зернистых форм, что может свидетельствовать о повреждающем действии изучаемых наночастиц на микобактериальные клетки.

Список литературы

1. Микобактериозы: современное состояние проблемы / В. Н. Зимина [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19, № 4. С. 276–282.

2. Микробиологические и эпидемиологические особенности микобактериозов / И. В. Петров [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19, № 3. С. 89–94.

3. Сароянц Л. В., Наумов В. З. Иммуногенетические критерии прогнозирования осложнений лепрозного процесса // Российский аллергологический журнал. 2010. № 1. Вып. 1. С. 159–160.

4. Arruebo M. Drug delivery from structured porous inorganic materials // WIREs Nanomed. Nanobiotech. 2012. Vol. 4. PP. 16–30.

5. In vivo delivery of a peptide, ghrelin antagonist, with mesoporous silicon microparticles / M. Kilpelainen [et al.] // J. Control. Release. 2009. Vol. 137. PP. 166–170.

6. Santos H. Preclinical development of porous silicon nanocomposites for translational biomedical applications // Front. Bioeng. Biotechnol. Conference Abstract: 10th World Biomaterials Congress, 2016.

7. Shepard C. C., McRae D. H. A method for counting acid-fast bacteria // Int. J. Lepr. 1968. № 36. PP. 78–82.

ВЛИЯНИЕ THR-LYS-PRO-ARG-PRO-GLY-PRO НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТКАНИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА

М.У. Сергалиева, А.Л. Ясенявская, М.А. Самотруева, З.А. Арсельгова
Астраханский государственный
медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Исследование посвящено изучению влияния регуляторного пептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro на процессы перекисного окисления липидов и белков, а также на антиоксидантный статус в ткани вилочковой железы в условиях экспериментального гипотиреоза. Об уровне процессов перекисного окисления липидов судили по содержанию в сыворотке крови диеновых и триеновых конъюгатов, исходного уровня МДА-реактивных продуктов. Оценку ферментативного звена антиоксидантной системы осуществляли, определяя активность супероксиддисмутазы. Установлено, что соединение Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro проявляет антиоксидантную активность в отношении биохимических показателей (перекисного окисления липидов и белков, активность супероксиддисмутазы) в ткани вилочковой железы лабораторных животных, восстанавливая прооксидантно-антиоксидантный баланс.

Ключевые слова: гипотиреоз, регуляторные пептиды, перекисное окисление липидов, перекисное окисление белков.

EFFECT OF THR-LYS-PRO-ARG-PRO-GLY-PRO ON BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THYMUS GLAND TISSUE IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

M.U. Sergalieva, A.L. Yasenyavskaya, M.A. Samotrueva, Z.A. Arselgova
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The study was devoted to the study of the effect of the regulatory peptide Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro on the processes of lipid and protein peroxidation, as well as on the antioxidant status in the thymus tissue in conditions of experimental hypothyroidism. The level of lipid peroxidation processes was assessed by the content of diene and triene conjugates in the blood serum, and the initial level of MDA-reactive products. The enzymatic link of the antioxidant system was evaluated by

determining the activity of superoxide dismutase. It was found that the compound Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro exhibits antioxidant activity in relation to biochemical parameters (lipid and protein peroxidation, superoxide dismutase activity) in the thymus tissue of laboratory animals, restoring the pro-oxidant-antioxidant balance.

Keywords: hypothyroidism, regulatory peptides, lipid peroxidation, protein peroxidation.

Введение. На сегодняшний день известно, что тиреоидные гормоны (тироксин и трийодтиронин) участвуют в регуляции многочисленных функций организма, включая липидный и углеводный обмен, потребление кислорода и ряд физиологических функций (развитие, размножение, рост). Постулируется, что дисфункция щитовидной железы тесно связана со многими патологическими признаками в организме, в том числе с образованием активных форм кислорода (АФК), что в итоге приводит к окислительному повреждению биологических макромолекул (включая липиды, белки и ДНК), мембран митохондрий и функциональному торможению. Митохондрии являются первичной внутриклеточной мишенью для окислительного стресса, который может быть причиной повреждения тканей, вызванного тиреоидными гормонами [1, 5].

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является автокаталитическим механизмом, приводящим к окислительному разрушению клеточных мембран, что в свою очередь ведет к гибели клеток и образованию токсичных и реакционноспособных метаболитов альдегида, называемых свободными радикалами, где малоновый диальдегид (МДА) является наиболее важным [2].

Учитывая вышесказанное, возникает необходимость поиска и изучения средств коррекции изменений прооксидантно-антиоксидантного баланса, возникающих на фоне дисфункции щитовидной железы. В последнее время все больший интерес у исследователей вызывают препараты пептидной природы, целесообразность применения которых обоснована их разносторонней фармакологической активностью. Отмечено, что регуляторные пептидные соединения обладают антиоксидантными эффектами на фоне экспериментального стресса [3, 4].

Целью данного исследования было изучить влияние регуляторного пептида Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro на процессы перекисного окисления липидов и белков, а также антиоксидантный статус в ткани вилочковой железы крыс в условиях экспериментального гипотиреоза.

Материалы и методы. Изучение влияния Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro на процессы перекисного окисления липидов и белков в ткани вилочкой железы проводили на крысах-самцах линии *Wistar* в соответствии с ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными», которых формировали на группы (n = 10): I – интактные крысы (контроль); II – животные, получавшие мерказолил (гипотиреоз); III – крысы, получавшие Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro внутрибрюшинно в дозе 100 мкг/кг/сут ежедневно в течение 21 дня, начиная с 22 дня введения мерказолила. Модель экспериментального гипотиреоза формировали путем внутрижелудочного введения мерказолила (ОАО «Акрихин», Россия) в дозе 5 мг/кг ежедневно на протяжении 42 дней. Пептидное соединение Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro синтезировано в НИЦ «Курчатовский институт».

Продукты ПОЛ изучали по содержанию в гомогенате ткани вилочковой железы диеновых и триеновых конъюгатов (ДК и ТК), определяя их концентрацию в экстрагированной гептан-изопропанольной липидной фракции при λ = 233 и 275 нм соответственно. По методике, основанной на реакции взаимодействия малонового диальдегида (МДА) с 2-тиобарбитуровой кислотой в кислой среде с образованием розового триметинового комплекса, оценивали уровень МДА при λ = 532 нм.

Продукты перекисного окисления белков в ткани вилочковой железы определяли по реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразоном (2-ДФГ), регистрируя первичные – альдегидфенилгидразоны (АФГ) при λ = 270 нм и вторичные – кетонфенилгидразоны (КФГ) продукты реакции при λ = 363 и 370 нм.

Антиоксидантный статус животных оценивали, определяя уровень супероксиддисмутазы (СОД) по реакции с нитросиним тетразолием при λ = 540 нм. Все измерения оптических плотностей фиксировали на спектрофотометре ПЭ-5400В (Россия).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы «StatTech» (Россия). О различиях между выборками судили по t-критерию Стьюдента с последующими множественными сравнениями по методу Бонферрони при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На фоне развития гипотиреоидного состояния у животных отмечалось увеличение концентраций биохимических параметров, а именно ДК, ТК, МДА, АФГ и КФГ, а также снижение уровня фермента – СОД в ткани вилочковой железы по сравнению с группой контрольных особей. Введение исследуемого пептидного соединения привело к снижению в ткани вилочковой железы показателей процессов ПОЛ, ПОБ и восстановлению активности ферментативного звена антиоксидантной системы (СОД) относительно гипотиреоидных животных.

Выводы. Таким образом, полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что регуляторный пептид Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro проявляет антиоксидантную активность в отношении показателей ПОЛ и ПОБ, а также ферментативных систем защиты – СОД в ткани вилочковой железы в условиях экспериментального гипотиреоза.

Список литературы

1. Аскаръянц В., Исомадинова Г., Эргашов К. Щитовидная железа и ее стадии развития в аспекте физиологии // in Library. 2022. Т. 22, № 3. С. 26–33.

2. Роль субклинического гипотиреоза в формировании нарушений липидного метаболизма / А. Р. Волкова [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2019. № 2(66). С. 155–159.

3. Влияние ACTG(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на интенсивность окислительно-восстановительных процессов и поведенческий статус крыс в условиях гиперфункции щитовидной железы / М. У. Сергалиева [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2024. Т. 27, № 3. С. 49–56.

4. Влияние глипролинов на перекисное окисление липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга в условиях «социального» стресса / А. Л. Ясенявская [и др.] // Астраханский медицинский журнал. 2020. Т. 15, № 3. С. 79–85.

5. Teixeira P. D. F. D. S., Dos Santos P. B., Pazos-Moura C. C. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome // Therapeutic advances in endocrinology and metabolism. 2020. № 11. P. 2042018820917869.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО И БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗОВ КРОВИ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ЦИНКА

Н.Ю. Тимофеева, М.А. Прокопьева, О.Ю. Кострова, И.С. Стоменская
Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Аннотация. В статье рассмотрены изменения показателей общего и биохимического анализов крови крыс при введении цинка. Выявлено наибольшее влияние приема цинка на число лейкоцитов, концентрацию аланинаминотрасферазы, аспартатаминотрасферазы, глюкозы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и общего билирубина.

Ключевые слова: цинк, общий анализ крови, биохимический анализ крови, крысы.

CHANGE OF COMMNON BLOOD COUNT AND BIOCHEMICAL BLOOD TEST INDICATORS IN RATS WITH ZINC ADMINISTRATION

N.Yu. Timofeeva, M.A. Prokopeva, O.Yu. Kostrova, I.S. Stomenskaya
I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract. The article examines changes in the indicators of common blood count and biochemical blood tests in rats after zinc administration. The greatest effect of zinc administration on the number of leukocytes, the concentration of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, glucose, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase and total bilirubin was revealed.

Keywords: zink, common blood count, biochemical blood test, rats.

Актуальность. Цинк является одним из важнейших микроэлементов в организме человека и имеет тесную связь с рядом

патологических состояний [1]. Данный микроэлемент обеспечивает около 300 ферментативных реакций и оказывает каталитическое и некаталитическое действие на большое количество металлоферментов, таких как карбоангидраза, оксидоредуктазы, трансферазы, алкогольдегидрогеназа и щелочная фосфатаза [2]. Цинк необходим для активизации ферментов, регулирующих физиологические процессы синтеза и распада углеводов, жиров, белков и нуклеиновых кислот [3].

Целью исследования явилось изучение влияния приема цинка на показатели общего и биохимического анализов крови крыс.

Материалы и методы. Материалом исследования явились результаты анализов крови крыс линии Вистар (n = 8) в возрасте 2 месяцев массой 120-150 г. Все животные были разделены на две группы: контрольная группа (4) и группа с введением сульфата цинка (4) в течение 1 месяца в дозе 100 мг/л (10 мг/кг).

Исследование не противоречит международным нормативным документам, регламентирующим проведение доклинических исследований, таким как Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.), Директива EC Directive_2010/63/EU по охране животных, используемых в научных целях, а также федеральным документам РФ, в т.ч. ФЗ 61, глава 5, ГОСТ 33044-2014 GLP.

В качестве методов исследования применена статистическая обработка полученных результатов в таблицах Excel и в программе g-stat.

Результаты и обсуждение. Нами были изучены и проанализированы общий и биохимический анализы крови крыс. В общем анализе крови исследованы число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, концентрация гемоглобина и проведен подсчет лейкоцитарной формулы. В биохимическом анализе крови определены концентрации аланинаминотрасферазы, аспартатаминотрансферазы, альфа-амилазы, общего билирубина, глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы,

лактатдегидрогеназы, триглицеридов, холестерина и С-реактивного белка.

При исследовании общего анализа крови выявлено достоверное снижение числа лейкоцитов в 1,7 раза (2,8±0,07 и 4,9±0,89*10^9/л в опытной и контрольной группах соответственно) за счет снижения числа как лимфоцитов в 1,41 раза, так и нейтрофилов в 2,29 раза. Изменения числа эритроцитов, тромбоцитов и уровня гемоглобина в крови не обнаружено. При исследовании показателей биохимического анализа крови определено повышение концентрации аланинаминотрасферазы, аспартатаминотрансферазы и глюкозы на 29%, щелочной фосфатазы на 60%, лактатдегидрогеназы на 31%, снижение общего билирубина в 1,5 раза. Остальные показатели биохимического анализа крови достоверно не изменены.

Выводы. Таким образом, результаты исследования выявили, что прием цинка влияет на показатели общего и биохимического анализов крови. Со стороны общего анализа крови наибольшие изменения определяются со стороны числа лейкоцитов за счет снижения лимфоцитов и нейтрофилов. В биохимическом анализе крови на прием цинка реагируют аланинаминотрасфераза, аспартатаминотрансфераза, глюкоза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа и общий билирубин.

Список литературы

1. Влияние сульфата цинка на изменение ряда параметров в крови у крыс с аллоксановым диабетом / М. М. Винокуров [и др.] // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сб. ст. IX Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов. Екатеринбург, 2024. С. 1112–1116.

2. Карманович А. А., Рыбалко И. Е., Поздняков Д. И. Изучение эффективности применения цинксодержащих биологически активных добавок в условиях эксперимента // Лекарственный вестник. 2022. Т. 23, № 3(87). С. 32–36.

3. Шейда Е. В., Гречкина В. В., Русакова Е. А. Изменение морфологических и биохимических показателей крови крыс при дополнительном введении в рацион аспарагината цинка // Животноводство и кормопроизводство. 2020. Т. 103, № 2. С. 100–113.

ЗНАНИЕ РЕЖИМА ПРИМЕНЕНИЯ АЗИТРОМИЦИНА СТУДЕНТАМИ СТАРШИХ КУРСОВ МЕДИЦИНСКИХ ИНСТИТУТОВ

Э.С. Ухова[1], М.Л. Максимов[3-5], М.А. Пляшешников[6], Г.М. Биккинина[7], Е.Н. Бочанова[8], И.В. Гацких[8], О.Ф. Веселова[8], Г.Г. Кетова[9], Р.Б. Ещанов[10], Ю.В. Степенко[2]

[1]Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия;
[2]Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия;
[3]Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Казань, Россия;
[4]Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия;
[5]ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;
[6]Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия;
[7]Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;
[8]Красноярский государственный медицинский университет, Красноярск, Россия;
[9]Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия;
[10]Каракалпакский государственный медицинский институт, Нукус, Узбекистан

Аннотация. Антибактериальные средства имеют первостепенное значение в терапии бактериальных инфекций, однако их неправильное использование способствует развитию устойчивости микробов к антибиотикам. В настоящем исследовании посредством анонимного опроса, методов описательной статистики и программы StatTech версии 4.8.11 проанализированы знания учащихся старших курсов медицинских вузов относительно правильного назначения азитромицина. Исследование проводилось в рамках многоцентрового проекта KANT (полное наименование – Physicians' (students') knowledge in antimicrobials usage), направленного на оценку компетентности медиков и будущих специалистов медицинского профиля в сфере антибиотиков. В ходе данной работы выяснилось, что о рациональном пути введения азитромицина знают чуть более четверти респондентов, около 30 % опрошенных не владеют информацией о

кратности введения антибиотика и около четверти студентов не осведомлены о его рекомендуемой дозировке. Исходя из полученных выводов, выявлена необходимость уделить особое внимание вопросам антимикробной терапии на терапевтических дисциплинах и клинической фармакологии среди будущих врачей.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, образовательная фармакоэпидемиология.

KNOWLEDGE OF AZITHROMYCIN USAGE REGIME BY SENIOR STUDENTS OF MEDICAL INSTITUTES

E.S. Ukhova[1], M.L. Maksimov[3-5], M.A. Plyasheschnikov[6], G.M. Bikkinina[7], E.N. Bochanova[8], I.V. Gatskikh[8], O.F. Veselova[8], G.G. Ketova[9], R.B. Yeshanov[10], Yu.V. Stepenko[2]

[1]Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia;
[2]Belgorod National Research University, Belgorod, Russia;
[3]Kazan State Medical Academy, Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;
[4]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;
[5]FSAEI HE N.I. Pirogov RNRMU of MOH of Russia (Pirogov University), Moscow, Russia;
[6]Altai State Medical University, Barnaul, Russia;
[7]Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;
[8]Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;
[9]South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;
[10]Karakalpak State Medical Institute, Nukus, Uzbekistan

Abstract. Antibacterial agents play a primary role in the treatment of bacterial infections; however, their improper use contributes to the development of microbial resistance to antibiotics. In this study, we analyzed the knowledge of senior medical students regarding the proper prescription of azithromycin using an anonymous survey, descriptive statistics methods, and the StatTech software version 4.8.11. The research was conducted as part of the multicenter project KANT (full title – Physicians' (Students') Knowledge in Antimicrobial Usage), aimed at assessing the competence of physicians and future specialists in medicine concerning antibiotic therapy. During this work, it became evident that only slightly more than one-quarter of respondents are aware of the rational route for administering azithromycin, approximately 30% do not possess information about its frequency of administration, and nearly a quarter of students lack awareness of its recommended dosage. Based

on these findings, there is a need to pay special attention to issues related to antimicrobial therapy within therapeutic disciplines and clinical pharmacology among future doctors.
Keywords: antibacterial therapy, antibiotic resistance, educational pharmacoepidemiology.

Актуальность. Недостаточная информированность студентов-медиков о правильном назначении антибиотиков может привести к неправильному применению антибактериальной терапии в их будущей практике, что в свою очередь усиливает риск формирования устойчивости бактерий к этим лекарственным препаратам.

Цель исследования: определение при помощи метода анонимного анкетирования уровня знаний студентов старших курсов медицинских вузов в назначении режима применения азитромицина.

Материалы и методы. Данная работа была проведена в рамках многоцентрового проекта KANT (полное наименование – Physicians' (students') knowledge in antimicrobials usag) по оценке знаний врачей и студентов медицинских вузов об антибиотикотерапии. Проект был начат в 2012 г., на данный момент завершено несколько этапов исследования [1-3]. В данной работе представлен фрагмент результатов добровольного анонимного анкетирования 818 студентов-медиков из Барнаула, Белгорода, Челябинска, Красноярска, Йошкар-Олы, Нукуса, Казани и Уфы за 2023-2025 годы. Для предотвращения возможных конфликтов интересов в данном исследовании названия городов заменены условными обозначениями в форме нумерованных центров (Центр 1 - Центр 8). Распределение анкет между городами представлены в таблице. Каждому участнику была предложена анкета из 10 вопросов, касающихся антимикробной терапии и составленных по клиническим рекомендациям. В данном исследовании проводится анализ по одному из пунктов 9-го вопроса, где студенты должны были указать среднюю дозу на 1 прием, рациональный путь введения и кратность назначения азитромицина для «среднетерапевтического амбулаторного» пациента массой 70 кг. Статистический расчет в данной работе был выполнен при помощи программы StatTech v. 4.8.11., применены метод описательной статистики и хи-квадрат Пирсона.

Распределение анкет между городами

Показатель	Категории	Абс.	%
Центр (город)	Центр 1	115	14,1
	Центр 2	27	3,3
	Центр 3	278	34,0
	Центр 4	184	22,5
	Центр 5	58	7,1
	Центр 6	31	3,8
	Центр 7	82	10,0
	Центр 8	43	5,3

Результаты: среднюю дозу азитромицина на 1 прием «0,5 г» правильно указали 623 человек (76,2%), остальные 195 студентов (23,8%) отметили другие дозировки. Рациональный путь введения антибиотика «орально, в/м, в/в» верно указали 223 человек (27,3%), вариант «в/м, в/в» выбрали 115 (14,1%), «орально» - 480 (58,7%) студентов соответственно. Верную кратность назначения амоксициллина «1 р/д» отметили 579 (70,8%) студентов, при этом вариант «2 р/д» выбрали 182 (22,2%), «3 р/д» - 42 (5,1%), «1-2 р/д» - 7 (0,9%), «2-3 р/д» - 3 (0,4%), «1-3 р/д» - 5 (0,6%) студентов соответственно. При сравнении ответов между городами по всем трем критериям (средняя доза, путь введения, кратность) получены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Выводы. Исследование показало низкий уровень осведомленности студентов о правильной схеме приема часто применяемого антибиотика азитромицина. Большая часть участников не владеет информацией о надлежащем способе введения лекарства, примерно четверть не имеет представления о рекомендованной дозировке, а около 30% не осведомлены о кратности его введения. Авторы отмечают важность регулярной динамической оценки знаний студентов на фоне дополнительных образовательных мероприятий, что значимо способствует повышению уровня компетенций будущих врачей [4]. Также, по мнению авторов, для студентов старших курсов медицинских вузов оправдано увеличение количества учебных занятий, направленных на изучение основ антимикробной терапии.

Список литературы

1. Assessment of senior medical care majors' knowledge in antimicrobial chemotherapy / R. A. Bontsevich [et al.] // Research Results in Pharmacology. 2018. Vol. 4, № 4. PP. 107–113.

2. Оценка уровня знаний студентов старших курсов медицинских вузов по вопросам рационального применения антимикробных препаратов в клинической практике: результаты проекта «KANT» / Р. А. Бонцевич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020. Т 22, № 3. С. 212–220.

3. Определение знаний студентов старших курсов медицинских вузов по антимикробной терапии (итоги проекта KANT-IV) / Р. А. Бонцевич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024. Т. 26, № 1. С. 87–97.

4. Динамика знаний студентов в вопросах ведения пациентов с внебольничной пневмонией на фоне проведения дополнительных образовательных мероприятий / А. А. Гаврилова [и др.] // Consilium Medicum. 2020. Т. 22, № 3. С. 87–93.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕЙРОТРАВМЫ В ПЕРВИЧНОЙ НЕЙРОГЛИАЛЬНОЙ КУЛЬТУРЕ

Ф.А. Фролов[1], А.Е. Згодова[2], З.В. Бакаева[2, 3]

[1]ФГБОУ ВО МИРЭА – Российский технологический университет (РТУ МИРЭА), Москва, Россия;

[2]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

[3]Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия

Аннотация. Изучение молекулярно-клеточных посттравматических процессов имеет важное значение для понимания патофизиологии черепно-мозговой травмы (ЧМТ), но еще больше для поиска терапевтических целей и разработки нейропротекторных препаратов. Исследования нейропротекторного лечения на людях до сих пор не привели к созданию эффективных терапевтических подходов. На сегодняшний день экспериментальные модели патологий ЧМТ *in vitro* и *in vivo* ограничены по длительности и количеству анализируемых параметров. В данной работе представлена доступная и валидированная экспериментальная модель нейротравмы *in*

vitro – Scratch-test, которая позволяет исследовать не только острые, но и хронические изменения в первичной нейроглиальной культуре, также освещены несколько важных событий нейродегенерации, которые происходят на молекулярном и клеточном уровне после её механического травмирования.

Ключевые слова: Scratch-test, первичная нейроглиальная культура, нейротравма, нейровоспаление.

EXPERIMENTAL MODELING OF NEUROTRAUMA IN PRIMARY NEUROGLIAL CULTURE

F.A. Frolov[1], A.E. Zgodova[2], Z.V. Bakaeva[2,3]
[1]Russian Technological University (RTU MIREA), Moscow, Russia
[2]FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU of MOH of Russia (Sechenovskiy University), Moscow, Russia;
[3]National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

Abstract. The study of molecular and cellular post-traumatic processes is important for understanding the pathophysiology of TBI, but even more so for finding therapeutic targets and developing neuroprotective drugs. Human neuroprotective treatment studies have so far been disappointing and have failed to produce generally accepted, effective drugs. Currently, experimental studies of TBI pathologies *in vitro* and *in vivo* are limited in time and analytical methods. This study presents an accessible and validated experimental model of neurotrauma *in vitro* – the Scratch test, and highlights several important events that occur at the molecular and cellular levels following mechanical injury to primary neuroglial cultures.

Keywords: Scratch-test, primary neuroglial culture, neurotrauma, neuroinflammation.

Введение. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) вызывает вторичные биохимические изменения, которые способствуют отсроченному нейровоспалению, гибели нейронов и неврологической дисфункции. Ослабление такого вторичного повреждения обеспечило бы концептуальную основу для нейропротекторного лечения (1). Несмотря на убедительные экспериментальные данные, многие клинические исследования нейропротекторных препаратов у пациентов с ЧМТ оказались неудачными (2). Частично эти неудачи, вероятно, отражают методологические раз-

личия между клиническими исследованиями и исследованиями на животных, а также проблемы с дизайном исследований и неадекватную доклиническую оценку в целом. Требуются фундаментальные изменения в экспериментальном подходе, чтобы улучшить достижения в методологии доклинических исследований препаратов с нейропротекторным и нейрорегенераторным эффектами. Мы провели тщательный литературный анализ текущих ограничений и возможностей существующих экспериментальных методик нейротравмы в условиях *in vitro*. Для разработки успешного метода и достижения фармакологической эффективности мы придерживались стратегии, рекомендованной GLP: доступность, прозрачность, воспроизводимость, надёжность, безопасность и прогностическая ценность.

Цель работы. Разработать и валидировать экспериментальную модель нейротравмы *in vitro* для поиска и тестирования потенциальных лекарственных препаратов с нейропротекторным и регенераторным потенциалом.

Материалы и методы. Экспериментальная нейротравма осуществлялась путём механического повреждения нейроглиальной культуры стерильным одноразовым наконечником Eppendorf (200 мкл) в виде 1-й, 2-х или 3-х царапин строго на 4 день культивирования (4 DIV) после формирования нейронной сети (3). Через несколько дней определяли маркёры повреждения и нейрорепарации (BDNF, TNFα и NSE).

Определяли выживаемость нейроглиальной культуры биохимическим методом MTT и морфометрически как отношение живых клеток (окрашенных Syto-13) к мёртвым (окрашенных EthD-1), ядра определяли по Hoechst 33342. Для валидирования методики и исследования нейрорегенераторного потенциала в травмированную клеточную культуру добавляли пептид Pro-Gly-Pro (PGP) в течение 3 дней (1 раз/день). Фотографии получали на флуоресцентном микроскопе Nikon Ti2 (объектив 20x). Изображения были обработаны при помощи открытых программ. Статистический анализ – при помощи программы GraphPad Prizm6.

Результаты и обсуждение. Разработана экспериментальная модель механической нейротравмы *in vitro* «Scratch-test», позволяющая визуализировать нейродегенеративные процессы

в динамике и измерять скорость регенерации нейрональной сети в течение нескольких дней после повреждения клеточной культуры. В результате работы были подробно описаны параметры протекающих процессов. Царапина вызывала немедленную гибель всех клеток в зоне повреждения, которые были четко видны в течение 7-10 дней после разрушения нейронной сети. Морфологический анализ показал снижение соотношения живых/мертвых клеток в зонах, расположенных вблизи царапины. Пространственная организация в травмированных и не леченных клеточных культурах также менялась: нейроны группировались преимущественно вокруг мертвых клеток, астроциты были гипертрофированы. Добавление пептида PGP в травмированную клеточную культуру изменяло динамику нейрорегенерации. Количество живых клеток в зоне царапины значительно увеличивалось на 7-е сутки после травмы (10 DIV). Наблюдалось активное проникновение и рост нейритов, а также диффузия нейронов в зону царапины вплоть до ее практически полного восстановления на 10 день после травмы. Соотношение живых и мертвых клеток за пределами повреждённой области постепенно увеличивалось. Кроме того, PGP значительно повышал внутриклеточный уровень BDNF и снижал внеклеточное содержание NSE. Снижение выхода NSE из клеток также свидетельствует об уменьшение количества разрушенных клеток. Статистический анализ показал значимый нейропротекторный и нейрорегенераторный эффект пептида PGP в экспериментальной модели нейротравмы in vitro «Scratch-test».

Выводы. Экспериментальные модели нейротравмы *in vitro* помогают не только уточнить патологические механизмы, ответственные за гибель клеток, но и определить нейрорегенераторные процессы. Разработанная нами методика «Scratch-test» представляет собой простую, адекватную, легкодоступную и воспроизводимую экспериментальную модель нейротравмы *in vitro*, которая позволяет с разных сторон изучить нейропротекторный и нейрорегенераторный потенциал исследуемых веществ в динамике. В данной работе, используя «Scratch» мы определили перспективность разработки нового фармпрепарата с нейрорегенеративным потенциалом на осно-

ве пептида PGP. Использование многостороннего подхода и тестируемого вещества позволило нам разработать и валидировать новую экспериментальную модель нейротравмы *in vitro* «Scratch-test» с целью развития новых нейропротекторных стратегий в поисках многообещающих результатов и повышения вероятности успешного клинического применения тестируемых препаратов.

Список литературы

1. Acute and Delayed Effects of Mechanical Injury on Calcium Homeostasis and Mitochondrial Potential of Primary Neuroglial Cell Culture: Potential Causal Contributions to Post-Traumatic Syndrome / Z. Bakaeva [et al.] // IJMS. 2022. Vol. 23, № 7. P. 3858.

2. Kabadi S., Faden A. Neuroprotective Strategies for Traumatic Brain Injury: Improving Clinical Translation // IJMS. 2014. Vol. 15, № 1. PP. 1216–1236.

3. Regulatory Peptide Pro-Gly-Pro Accelerates Neuroregeneration of Primary Neuroglial Culture after Mechanical Injury in Scratch Test / Z. Bakaeva [et al.] // IJMS. 2024. Vol. 25, № 20. P. 10886.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ГИГИЕНИЧЕСКОГО ФИТОЭКДИСТЕРОИДСОДЕРЖАЩЕГО ОПОЛАСКИВАТЕЛЯ ДЛЯ ПОЛОСТИ РТА

И.В. Черных, Ю.С. Горбунова, Н.Г. Богомолов, А.В. Гуськов, Д.А. Фомичева, Е.В. Ряховская

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

Аннотация. В исследовании оценивали качество разработанного фитоэкдистероидсодержащего ополаскивателя для гигиены полости рта. Анализировали такие показатели как органолептические свойства, pH, микробиологическая чистота, тяжелые металлы, а также фармакологическая активность. Разработанный ополаскиватель соответствовал требованиям нормативной документации по основным параметрам безопасности, а также обладал противовоспалительной активностью.

Ключевые слова: ополаскиватель, фитоэкдистероиды, сухой экстракт**.**

EVALUATION OF THE QUALITY OF HYGIENIC PHYTOECDYSTEROID-CONTAINING MOUTHWASH

I.V. Chernykh, Yu.S. Gorbunova, N.G. Bogomolov, A.V. Guskov, D.A. Fomicheva, E.V. Ryakhovskaya
Ryazan State Medical University,
Ryazan, Russia

Abstract. In this study, the quality of the developed phytoecdysteroid-containing mouthwash was evaluated.

Keywords: mouthwash, phytoecdysteroids, dry extract.

Введение. Высокая распространенность заболеваний полости рта (3,5 млрд человек, ВОЗ, 2022) определяет потребность в эффективных средствах профилактики осложнений после стоматологических вмешательств [1]. Существующие ополаскиватели для полости рта имеют ряд недостатков: содержание потенциально опасных вспомогательных веществ (аллергенные консерванты, нейротоксичные красители), нестандартизированный состав растительных компонентов, импортное производство, а также отсутствие или недоказанность фармакологических эффектов. В качестве решения предлагаются разработанный отечественный ополаскиватель для гигиены полости рта, входящий в линейку парфюмерно-косметической продукции ЭКДИ-ФИКС®, преимуществом которого является наличие фитоэкдистероидов, с потенциальной противовоспалительной и ранозаживляющей активностью [2].

Цель – оценка показателей безопасности и фармакологической активности фитоэкдистероидсодержащего ополаскивателя для полости рта.

Материалы и методы. Состав гигиенического ополаскивателя включает деионизированную воду в качестве растворителя, 2,5% глицерина для гидрофилизации, 1% полиэтиленгликоль-40 для солюбилизации активных компонентов и 0,5% натрия бензоата в качестве консерванта. Ранозаживляющая и противовоспалительная активности обеспечиваются оригинальной фитокомпозицией (0,25% по массе), представленной сухим экстрактом из корневищ левзеи сафлоровидной (*Leuzea carthamoides*), цветков календулы лекарственной (*Calendula officinalis*), листьев бадана толстолистного (*Bergenia crassifolia*) и травы лабазника

обыкновенного (*Filipendula vulgaris*). Ключевыми биологически активными веществами выступают фитоэкдистероиды.

Стандартизация ополаскивателя включала в себя оценку параметров безопасности: органолептические свойства, pH, микробиологическая чистота, тяжелые металлы, а также фармакологическая активность.

Измерение pH ополаскивателя проводили потенциометрическим методом при температуре 20±2°C с использованием pH-метра (Mettler taleda, США) (ОФС.1.2.1.0004 «Ионометрия»).

Микробиологическую чистоту оценивали по таким показателям, как плесневые и дрожжевые грибы, наличие *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, в соответствии с ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота».

Массовую долю суммы тяжелых металлов определяли с использованием атомно-абсорбционного спектрометра (Спектрометр атомно-абсорбционный contrAA 800, «Analytik Jena AG» (Германия)) (ОФС.1.5.3.0009.15 «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»).

Исследование фармакологической активности проводили на 20 пациентах после удаления зубов с иммедиат-протезированием. Пациенты были рандомизированы на две группы: опытная (n = 10) применяла исследуемый ополаскиватель, контрольная (n = 10) – настой ромашки 2 раза в день в течение 3 дней. На 7-е сутки оценивали площадь воспаления с помощью пробы Шиллера-Писарева [3] и микроциркуляцию методом лазерной допплеровской флоуметрии (анализатор микроциркуляции «ЛАКК-ОП» (ООО НПП «ЛАЗМА», Москва)).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием критерия Ньюмена-Кейлса в программе GraphPad Prism 10.

Результаты и обсуждение. Ополаскиватель для полости рта представлял собой прозрачную жидкость светло-коричневого цвета с характерным растительным запахом и специфическим сладковатым вкусом.

Значение водородного показателя составило 5,74±0,050, что соответствует требованиям нормативной документации (здесь и далее – «Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпиде-

миологическому надзору (контролю). Требования к средствам гигиены полости рта»).

В исследуемых образцах отсутствовали недопустимые *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae,* дрожжевые и плесневые грибы, а общее микробное число не превышало 100 КОЕ/мл.

Содержание свинца, мышьяка и ртути составило менее 0,2, 0,2 и 0,5 мг/кг соответственно, что удовлетворяет требованиям нормативной документации.

При исследовании ранозаживляющей активности было установлено, что на 7-е сутки в группе с разработанным ополаскивателем площадь воспаления составила 22,80±4,76 мм^2, что было достоверно меньше значения в группе с настоем цветков ромашки – 29,70±4,50 мм^2 ($p = 0,0164$). Показатель микроциркуляции также был значимо ниже ($p = 0,00057$), что подтверждает снижение воспалительной активности.

Выводы. Таким образом, разработанный гигиенический фитоэкдистероидсодержащий ополаскиватель для полости рта соответствует требования нормативной документации по основным параметрам безопасности, а также обладает противовоспалительной активностью.

Список литературы

1. Wound healing problems in the mouth / C. Politis [et al.] // Frontiers in physiology. 2016. Vol. 7. P. 507.

2. Возможное использование фитоэкдистероидов в стоматологической практике / С. В. Дармограй [и др.] // Фармация. 2021. Т. 70, № 6. С. 9–14.

3. Вирабян В. А. Оценка воспалительного процесса в полости рта на основе биопотенциалометрии // Пульс. 2015. Т. 17, № 2. С. 63–64.

ТИРЗЕПАТИД – ДВОЙНОЙ АГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ GIP И GLP-1

Н.А. Шумилова
Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Аннотация. Аналоги рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 являются эффективным классом препаратов для лечения диабета 2-го

типа и ожирения. Тирзепатид – это новое средство, которое действует как агонист рецепторов глюкогоноподобного пептида-1 (GLP-1) и рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного пептида (GIP), который также снижает уровень глюкозы и аппетит. Исследования показали, что тирзепатит снижает уровень глюкозы и массу тела так же эффективно, как и агонисты GLP-1 рецепторов, и с меньшей частотой побочных эффектов.

Ключевые слова: инкретомиметики, тирзепатид, сахарный диабет 2-го типа, ожирение.

TIRZEPATIDE IS A DUAL AGONIST OF GIP AND GLP-1 RECEPTORS

N.A. Shumilova
I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract. Glucagon-like peptide-1 receptor analogues are an effective class of drugs for the treatment of type 2 diabetes and obesity. Tirzepatide is a new drug that acts as an agonist of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors and glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) receptors, which also reduces glucose levels and appetite. Studies have shown that tirzepatitis reduces glucose levels and body weight as effectively as GLP-1 receptor agonists and with a lower frequency of side effects.

Keywords: incretomimetics, tirzepatide, type 2 diabetes mellitus, obesity.

Инкретины – это эндогенные гормоны, которые вырабатываются специфическими клетками в тонком кишечнике. Инкретины отвечают за множество функций в организме, в том числе регулируют уровень глюкозы в крови и чувство насыщения.

Двумя основными инкретинами, которые обнаружены в организме, являются глюкагонподобный пептид 1 (GLP-1) и глюкозозависимый инсулинотропный пептид (GIP). Есть еще глюкагонподобный пептид -2, который не является инкретином, так как у него нет гликемического эффекта. Каждый из этих гормонов имеет структурное сходство, но обладают некоторыми отличительными свойствами. Для каждого инкретина есть специфические рецепторы. Так, GIP в бета-клетках поджелудочной железы связывается со своим рецептором, которые сопряжены с

G-белком, что приводит к повышению уровня цАМФ и кальция в клетке и освобождению инсулина. У людей, не страдающих сахарным диабетом, при нормальном уровне сахара в крови, уровень этого инкретина может повышаться, но не вызывает гипогликемии. Другие функции GIP включает метаболизм жиров и способствует пролиферации бета-клеток поджелудочной железы, а также снижает секрецию гастрина и соляной кислоты, стимулирует пролиферацию остеобластов и подавляет остеокласты, а также может принимать участие в передачи нервных импульсов, о чем свидетельствует присутствие GIP рецепторов в мозге. Кроме того, рецепторы GIP присутствуют в сердце, почках и коже, хотя их функция там неясна [6].

GLP-1 связывается со своим рецептором в поджелудочной железе, который также как рецептор к GIP сопряжен с G-белком, что вызывает повышение уровня цАМФ и кальция внутри клетки и секрецию инсулина. У GLP-1 есть и другие эффекты, такие как замедление опорожнение желудка, снижение аппетита и секреции глюкагона, что приводит к снижению образования эндогенной глюкозы [5]. Эндогенные инкретины имеют короткий период жизни. Они после освобождения подвергаются деградации под действием дипептидилпептидазы 4 (DPP 4), продукты деградации выводятся почками [6].

Сахарный диабет 2 типа (СД2) характеризуется ослабленным или отсутствующим инсулинотропным эффектом на эндогенные инкретины, что приводит к ухудшению секреции инсулина. Однако СД2 вряд ли возникает из-за недостаточной секреции инкретинов. Но введение агонистов инкретинов приводит к «нормализации» уровня инкретинов, который предположительно снижен по сравнению с людьми, не страдающими диабетом. В экспериментальных работах было показано, что тирзепатид – двойной агонист GLP-1 и GIP – стимулирует секрецию гормонов островков Лангерганса в поджелудочной железе человека [3].

Агонисты GLP-1 уже несколько лет применяется для лечения СД2 и избыточного веса. Первый препарат агонист рецепторов GLP-1 – эксенатид был выделен из слюны ядовитой ящерицы, которая обитает в пустыне Северной Америки. Он на 50% схож с человеческим GLP-1, но имеет более длитель-

ный период жизни, так как меньше подвержен действию фермента DPP4. В последующем были созданы более длительно действующие агонисты GLP-1 лираглутид и аналог его для приема перорально семаглутид, дулаглутид наиболее длительный агонист GLP-1.

Тирзепатид был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в США в 2022 г. в дополнение к диете и физическим упражнениям для лечения сахарного диабета 2 типа. В Российской Федерации тирзепатид получил регистрацию в январе 2025 г. Тирзепатид является двойным агонистом рецепторов GIP и GLP-1. Тирзепатид, также, как и «чистые» агонисты рецепторов GLP-1 стимулирует выработку инсулина в ответ на прием пищи, но у него есть дополнительные эффекты: он увеличивает секрецию глюкагона и влияет на липидный гомеостаз. Двойной инкретиновый агонизм тирзепатида приводит к аддитивному эффекту, который значительно улучшает функцию бета-клеток и повышает чувствительность к инсулину. Он также замедляет опорожнение желудка. Эти эффекты приводят к снижению концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, уменьшению потребления еды и снижению массы тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [1].

Эффективность, безопасность и переносимость тирзепатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа изучалась в программе, которая получила название «Программа SURPASS», включающая испытания SURPASS 1-6, SURPASSj моно и комбинированное, соответственно, в Японии SURPASS-AP в Азиатско-Тихоокеанском регионе и SURPASS CVOT – специальное исследование сердечно-сосудистых заболеваний. Эти исследования имеют общие черты: тирзепатид изучался в трех дозах (5, 10, 15 мг в неделю). Лечение начинали с 2,5 мг и доза увеличивалась каждые 4 недели. В этих исследованиях тирзепатид сравнивали с плацебо, с селективным агонистом рецепторов GLP-1 семаглутидом или с препаратами инсулина деглутек или гларгин [2].

В исследованиях SURPASS 1-5 тирзепатид в дозах от 5 до 15 мг в неделю уровень HbA1c снизился на 1,0 - 2,58% за 24-30 недель лечения и глюкозы в плазме натощак. Среди пациентов,

получавших тирзепатид, 81,0 – 92,9% достигли HbA1c <7,0%, у 66,0-86,0% HbA1c <6,5%, и 23,0 - 62,4% был меньше 5,7%, последнее соответствует нормальной толерантности к глюкозе. Уровень глюкозы в плазме натощак в этих группах снизился на 2,4 – 3,5 ммоль/л. При дозах от 5 до 15 мг тирзепатида в неделю в этих исследованиях вес тела снизился на 5,4 – 11,7 кг [2].

Тирзепатид во всех трех дозах оказался значительно эффективнее, чем плацебо, как в отношение параметров уровня глюкозы, так и в отношении снижения массы тела. Кроме того, тирзепатид оказался значительно более эффективным по сравнению с базальными инсулинами деглудек, гларгин и семаглутида. Было показано, что тирзепатид снижает уровень триглицеридов в печени при сахарном диабете 2 типа и может быть новым вариантом лечения для пациентов с жировой болезнью печени, как ранее было описано для селективных агонистов рецепторов GLP-1. Важно будет понять, в какой степени снижение стеатоза обусловлено со снижением массы тела [3].

Влияние терапии тирзепатидом на сердечно-сосудистые заболевания было изучено в ходе исследования SURPASS-4, в котором участвовали пациенты с заболеваниями коронарных артерий, периферических артерий или сосудов головного мозга старше 50 лет, с хроническими заболеваниями почек. В рамках этого исследования изучались влияние тирзепатида на уровень глюкозы по сравнению с инсулином гларгином, кроме того, в рамках исследования изучались сердечно-сосудистые эффекты, которые включали в себя комбинированную конечную точку, состоящую из четырех показателей: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация из-за нестабильной стенокардии. Сердечно-сосудистые события были зарегистрированы у 109 участников и не увеличились при приеме тирзепатида по сравнению с гларгином (ОР 0,74,95% ДИ 0,51-1,08). Эти результаты свидетельствуют об отсутствии повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний при приеме тирзепатида и согласуются с улучшением многочисленных косвенных показателей, таких как снижение веса, контроль гликемии с меньшим количеством гипогликемий, снижение артериального давления и улучшение липидного профиля [1].

Тирзепатид также показал улучшение показателей липидов и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с дулаглутидом в дозе 1,5 мг и плацебо. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 2b пациентам с СД2 вводили все три дозы тирзепатида, дулаглутид и плацебо. Образцы крови брали на 4-й, 12-й и 26-й неделях. На 26-й неделе уровень ЛПНП снизился на 19,0% в группе, принимавших тирзепатид в дозе 15 мг, по сравнению с плацебо, в группе, принимавшей дулаглутид в дозе 1,5 мг, по сравнению с плацебо, на 17,8%, хотя различий между этими двумя препаратами не наблюдалось. Триглицериды значительно снизились при всех дозах тирзепатида по сравнению с плацебо или дулаглутидом [1].

Наиболее частыми побочными эффектами тирзепатида были со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота и рвота, диарея, запор диспепсия боль в животе и снижение аппетита. Эти побочные эффекты аналогичны побочным эффектам, которые наблюдаются при приеме агонистов GLP-1 рецепторов. Побочные эффекты тирзепатида зависели от дозы, и частота их возникновения повышалась с увеличением дозы. Гипогликемия является потенциальным побочным эффектом, хотя она наблюдалась редко, в основном у пациентов, которые принимали инсулин или стимуляторы секреции инсулина. Другим редким побочным эффектом, зарегистрированным при приеме тирзепатида были острый панкреатит и желчнокаменная болезнь; препарат следует применять с осторожностью с одним из этих заболеваний в анамнезе. Тирзепаид противопоказан у пациентов с медуллярной карциномой щитовидной железы [4].

Данные клинических испытаний по тирзепатиду подтверждают, что сочетание агонизма GLP-1 и GIP рецепторов приводит к повышению эффективности в отношении снижения уровня глюкозы в крови, что согласуется с усилением инсулинотропного действия. Устойчивая потеря веса соответствует предполагаемому синергизму инкретинов в ЦНС, что способствует снижению аппетита и насыщению. Двойной агонизм рецепторов инкретинов, вероятно способствует улучшению липидного профиля. Тирзепатид рекомендован в тех же случаях, что и селективные агонисты рецепторов GLP-1, особенно у пациентов с сахарным диабетом с высоким уровнем HbA1c и у пациентов с ожирением. После

завершения исследований влияния тирзепатида на сердечно-сосудистую систему, возможно предпочтительно будет его назначать пациентам с сахарным диабетом 2 типа, у которых высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. Дальнейшие исследования позволят определить место тирзепатида в терапии.

Список литературы

1. Baker D. E., Walley K., Levien T. L. Tirzepatide // Hospital Pharmacy. 2023. Vol. 58, № 3. PP. 227–243.

2. Andraos J., Muhar H., Smith S. R. Beyond glycemia: comparing tirzepatide to GLP-1 analogues // Reviews in Endocrine and Metabolic Disordes. 2023. Vol. 24, № 6. PP. 1089–1101.

3. The incretin co-agonist tirzepatide requires GIPR for hormone secretion from human islets / K. El [et al.] // Nature Metabolism. 2023. Vol. 5, № 6. PP. 945–954.

4. Adverse events related to tirzepatide / M. Rahul [et al.] // Journal of Endocrin Sosiety. 2023. Vol. 7, № 4. PP. 1–9.

5. Samms R. J., Coghlan M. P., Sloop K. W. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? // Trends in Endocrinology and Metabolism. 2020. Vol. 31, № 6. PP. 410–420.

6. KimW., Egan J. M. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment // Pharmacol. Rev. 2008. Vol. 60, № 4. PP. 470–512.

СОЗДАНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ, СЕЛЕКТИВНО ГИПЕРЭКСПРЕССИРУЮЩЕЙ ТРАНСПОРТЕР OATP1B3[*]

А.В. Щулькин, Ю.В. Абаленихина, П.Д. Ананьева, Е.Д. Микрюкова, Е.А. Зацаринная, П.Ю. Мыльников, Е.Н. Якушева

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

Аннотация. В работе представлена методология создания трансфицированной клеточной линии HEK293-OATP1B3, селективно гиперэкспрессирующей транспортер OATP1B3.

Ключевые слова: полипептид, транспортирующий органические анионы 1B3, трансфекция.

[*] Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 25-25-00369.

DEVELOPMENT A CELL LINE SELECTIVELY HYPEREXPRESSING THE OATP1B3 TRANSPORTER

A.V. Shchulkin, Yu.V. Abalenikhina, P.D. Ananyeva, E.D. Mikryukova, E.A. Zatsarinnaia, P.Yu. Mylnikov, E.N. Yakusheva
Ryazan State Medical University,
Ryazan, Russia

Abstract. This work presents a methodology for creating a transfected HEK293-OATP1B3 cell line that selectively hyperexpressed the OATP1B3 transporter.
Keywords: organic anion transporting polypeptide 1B3, transfection.

Введение. Полипептиды, транспортирующие органические анионы (Organic anion transporting polypeptides – OATP), являются членами суперсемейства белков, кодируемых генами *SLCO* (Solute carrier organic anion – переносчики растворенных органических анионов). 11 OATP человека разделены на шесть семейств и подсемейств на основании сходства их аминокислотных последовательностей [1]. Одним из наиболее изученных транспортеров OATP является OATP1B3. OATP1B3 экспрессируется преимущественно на базолатеральной мембране гепатоцитов и способствует поглощению печенью различных экзогенных и эндогенных соединений: билирубина, желчных кислот, конъюгированных стероидов, гормонов щитовидной железы, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, дигоксина, сартанов и др. [2]. Для оценки участия OATP1B3 в транспорте веществ необходимы клеточные линии, селективно гиперэкспрессирующие транспортер [3].

Цель работы: Разработка и оптимизация надежной методологии создания стабильной клеточной линии на основе HEK293, селективно и на высоком уровне экспрессирующей мембранный транспортер OATP1B3.

Материалы и методы. В работе использовали культуру клеток эмбриональной почки человека HEK293. Клетки трансфицировали плазмидным вектором, содержащим кДНК гена *SLCO1B3* (кодирующего белок OATP1B3) под контролем сильного промотора, и геном селективного маркера (обеспечивающего устойчивость к неомицину/генетицину). Для получения стабильных кло-

нов проводили селекцию с помощью соответствующего антибиотика. Клоны, выжившие после селекции, отбирали и тестировали на уровень экспрессии OATP1B3 с помощью методов количественной ПЦР (ОТ-ПЦР) и вестерн-блоттинга. Функциональная активность полученной линии (HEK293-OATP1B3) подтверждалась в транспортных экспериментах с использованием субстрата OATP1B3-аторвастатина и сравнением с контрольными клетками (нетрансфицированными HEK293).

Результаты. В результате проведенной работы была успешно создана стабильная клеточная линия HEK293-OATP1B3. Клетки этой линии демонстрируют высокий уровень экспрессии мРНК и белка OATP1B3, что подтверждено молекулярно-биологическими методами. Функциональные исследования показали значительное увеличение скорости поглощения специфического субстрата OATP1B3 – аторвастатина по сравнению с контрольными клетками, что свидетельствует о корректной нацеленности белка на плазматическую мембрану и его функциональной активности.

Выводы. Разработанная методология позволяет эффективно получать клеточную линию HEK293-OATP1B3 с селективной и стабильной гиперэкспрессией транспортера. Данная клеточная модель представляет собой ценный инструмент для последующих фундаментальных и прикладных исследований, включая изучение кинетики транспорта лекарственных средств, скрининг потенциальных субстратов и ингибиторов OATP1B3, оценку лекарственных взаимодействий на уровне печеночного захвата, а также исследование роли этого транспортера в фармакокинетике и токсикологии.

Список литературы

1. Obaidat A., Roth M., Hagenbuch B. The expression and function of organic anion transporting polypeptides in normal tissues and in cancer // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2012. Vol. 52. PP. 135–151.

2. A novel human organic anion transporting polypeptide localized to the basolateral hepatocyte membrane / J. Konig [et al.] // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2000. Vol. 278, № 1. PP. 156–164.

3. Drug Development and Drug Interactions | Possible Models for Decision-Making. – Text : visual // URL: https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-possible-models-decision-making. – 2023.

BIOCOMPATIBILITY AND SAFETY OF ZIRCONIUM DIOXIDE IN DENTISTRY

Y.M. Al-Mobarak, N.S. Fyodorova
I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract. Zirconium dioxide (ZrO_2) is widely used in modern dentistry. This material is characterized by high strength, aesthetics and good compatibility with the body. Recently, more and more attention has been paid to (ZrO_2) application. Its interaction with tissues of the oral cavity, influence on immune reactions and safety of long-term contact with the organism are investigated. It is also considered its role in tissue regeneration and influence on the inflammatory processes after prosthesis. An interdisciplinary approach improves the quality of dental care and reduces the risk of complications in patients with increased sensitivity or associated diseases.

Keywords: zirconium dioxide, biocompatibility, dentistry, properties.

БИОСОВМЕСТИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДИОКСИДА ЦИРКОНИЯ В СТОМАТОЛОГИИ

Ю.М. Аль-Мобарак, Н.С. Федорова
Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Аннотация. Диоксид циркония (ZrO_2) широко используется в современной стоматологии. Этот материал отличается высокой прочностью, эстетичностью и хорошей совместимостью с организмом. В последнее время применению (ZrO_2) уделяется все больше внимания. Изучается его взаимодействие с тканями полости рта, влияние на иммунные реакции и безопасность длительного контакта с организмом. Также рассматривается его роль в регенерации тканей и влияние на воспалительные процессы после протезирования. Междисциплинарный подход повышает качество медицинской помощи и снижает риск осложнений у пациентов с повышенной чувствительностью или сопутствующими заболеваниями.

Ключевые слова: диоксид циркония, биосовместимость, стоматология, свойства.

Introduction. In recent years, the use of advanced bioactive materials in dentistry has become a key factor in the development of dental prosthetics. The **relevance** of the study is due to the fact that

zirconium dioxide has become a leader among materials for crowns, bridge prostheses and implants due to its physico-chemical properties and resistance to corrosion. However, more and more attention is being paid to the safety of material in terms of its interaction with the tissues of the body and the immune system.

Objective – Assess the biocompatibility, safety, and effects of zirconium dioxide in dentistry, including its effect on tissue regeneration and inflammatory processes.

Methodology. Analysis of literature data, publications for 2015-2025., on the use of zirconium dioxide in dentistry and its effect on oral tissue.

Results and discussion. Zirconium dioxide (ZrO_2) is one of the most popular materials in modern dental practice, due to its high biocompatibility and chemical resistance under conditions of oral cavity. The inertness of this material significantly reduces ion release into surrounding tissues, minimizing the risk of developing toxic and allergic reactions [1, 4].

The biocompatibility of zirconium dioxide (ZrO_2) is confirmed by the almost complete absence of inflammatory reactions on the part of soft and hard tissues. Clinical and experimental studies demonstrate that structures made of this material do not stimulate the activation of inflammatory cells and do not cause immunopathological complications in long-term contact with body tissues [1, 2].

The hypoallergenic nature of zirconium dioxide (ZrO_2) is due to its chemical stability and absence in the composition of potential allergens such as nickel and cobalt, which often cause allergic reactions. Clinical observations indicate that sensitization in the use of this material for prosthetics is significantly less frequent than with traditional metal-ceramic constructions. For this reason, zirconium dioxide (ZrO2) is recommended for patients with an allergic predisposition or high sensitivity to other dental materials [3].

The mechanical properties of zirconium dioxide (ZrO_2) also deserve attention. The partial stabilization of yttrium or aluminium substantially increases its strength and wear resistance, preventing microcracks and fatigue damage. This effect is achieved through transformational hardening, redistribution of cracks and significantly increasing the service life of zirconium restorations, as well as reducing their risk of clinical damage. In addition, zirconium dioxide (ZrO_2) has a

positive effect on the surrounding tissues by stimulating adhesion and proliferation of osteoblasts and fibroblasts, which accelerates healing processes and promotes stable attachment of the epithelium. Histological studies confirm the absence of inflammatory, necrotic and cellular damage from long-term contact of tissues with zirconium dioxide (ZrO_2) structures. Blood analysis does not reveal signs of systemic toxicity or autoimmune reactions, and the morphology of cells and intercellular structures remains unchanged [2, 7].

Laboratory studies show that when tissues come into contact with zirconium dioxide (ZrO_2), there is no stimulation of the production of anti-inflammatory cytokines, which leads to a decrease in the levels of inflammatory markers around restorations compared to metal analogues. Clinical practice confirms that patients with periodontal restorations are less likely to suffer from chronic diseases of the gums. This is due to the material's minimal influence on the local immune response and its ability to maintain a favorable microbial balance due to a smooth surface that prevents the adhesion of pathogenic microorganisms [3, 5].

Zirconium dioxide (ZrO_2) is also characterized by high resistance to the chemical effects of saliva, acids and microorganisms, not prone to oxidation, which helps maintain the color of mucosa and gum tissues, prevents dark edging at the crown edge and maintains the aesthetic quality of the restorations. Immunodeficient conditions, especially of an autoimmune nature, require an individual approach and specialist advice, as they can worsen regeneration processes and increase tissue sensitivity. However, they are not an absolute contraindication to the use of zirconium dioxide (ZrO_2), which allows this material to be used in complex clinical cases with careful planning of the prosthesis [5, 6].

Conclusion. Zirconium dioxide (ZrO_2) is one of the most promising materials in modern dentistry, characterized by high mechanical strength, favorable aesthetic properties and safety. The introduction of an interdisciplinary approach promotes in-depth study of processes of interaction of material with biological systems, improvement of production processes and care methods, as well as minimization of risks of complications. Promising studies in immunological responses, tissue regeneration and pharmacokinetics of drugs are expanding the possibilities of application of zirconium dioxide (ZrO_2), improving the quality of dental care.

References

1. Hosseini M., Worsaae N., Gotfredsen K. Survival rate of implant-supported, single-tooth restorations based on zirconia or metal abutment in patients with tooth agenesis: a 5-years prospective clinical study // J Evid Based Dent Pract. 2024. Vol. 24, № 2. P. 101970.

2. Long-term clinical performance and complications of zirconia-based tooth- and implant-supported fixed prosthodontic restorations: A summary of systematic reviews / H. Laumbacher [et al.] // J Dent. 2021. Vol. 111. P. 103723.

3. Metal-free materials for fixed prosthodontic restorations / C. E. Poggio [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. 2017. Vol. 12, № 12. P. CD009606.

4. Диоксид циркония – один из современных стоматологических материалов / Н. Л. Хабилов [и др.] // Stomatologiya. 2017. № 2. С. 107–110.

5. Капранова В. В. Сравнительная клиническая оценка отдаленных результатов протезирования циркониевыми и металлокерамическими одиночными коронками // Тверской медицинский журнал. 2023. № 5. С. 175–179.

6. Литвинова А. К. Современные аспекты применения диоксида циркония в ортопедической стоматологии // Молодежный инновационный вестник. 2021. Т. 10, № S1. С. 400–402.

7. Эльканов А. А., Брагин Е. А., Брагин А. Е. Изучение основных механических свойств конструкционных керамических материалов, используемых для изготовления мостовидных протезов малой протяженности // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 2. С. 33.

SALVIANOLATE VIA THE CERAMIDE/LIPOGENIC GENE PATHWAY INTERVENTION IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DUE TO ESTROGEN DEFICIENCY: A MECHANISTIC STUDY

Ma Jianhai, Li Qianqian, Jian Yating, Yue Jia,
Lanzhou, China

Abstract. Human hepatocellular carcinoma HepG2 cells were cultured in estrogen-deprived medium and treated with oleic acid to establish a NAFLD cell model under estrogen-deprived conditions. This study aimed to investigate the mechanism by which Salvia miltiorrhiza polyphenols improve the NAFLD model through the ceramide/lipogenic pathway.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, estrogen deprivation, salvianolate, ceramide, lipid deposition.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ВОЗДЕЙСТВИЯ САЛЬВИАНОЛАТА НА НЕАЛКОГОЛЬНУЮ ЖИРОВУЮ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ, ВЫЗВАННУЮ ДЕФИЦИТОМ ЭСТРОГЕНА, ПОСРЕДСТВОМ ЦЕРАМИДНОГО/АДИПОГЕННОГО ГЕННОГО ПУТИ

Ма Цзяньхай, Ли Цяньцянь, Цзянь Ятин, Юэ Цзя,
Ланьчжоу, Китай

Аннотация. Клетки гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 культивировали в среде, не содержащей эстрогенов, и обрабатывали олеиновой кислотой для создания клеточной модели НАЖБП в условиях, не содержащих эстрогенов. Целью данного исследования было изучение механизма, с помощью которого полифенолы Salvia miltiorrhiza улучшают модель НАЖБП за счет церамидного/липогенного действия.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, дефицит эстрогенов, сальвианолат, церамиды, отложение липидов.

1. Introduction. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a form of metabolic stress-induced liver injury closely associated with insulin resistance and genetic susceptibility. The prevalence of NAFLD showed gender differences: premenopausal women had a prevalence rate of 12.7%, lower than that of men of the same age (26%). However, the prevalence of NAFLD in postmenopausal women (19.4%) is significantly higher than that in men of the same age (14.9%). Besides, the prevalence reaches as high as 27.8% among women aged 55 and above, indicating that menopause may be one of the risk factors for NAFLD [1]. According to our group's previous research findings, Salvia miltiorrhiza and its effective components can improve obesity in ovariectomized rats by regulating lipid metabolism [2–4]. The increased rate of NAFLD incidence in postmenopausal women has been confirmed by a large number of studies, but the underlying mechanism remains unclear. Based on this, we propose the hypothesis that the mechanism by which Salvia miltiorrhiza polyphenol acid salts intervene in estrogen-deprived HepG2 cells' NAFLD may involve the ceramide/lipogenic gene pathway, thereby improving hepatic lipid deposition.

2.Materials and Methods

2.1 Experimental Materials

2.1.1 Experimental cells: human hepatocellular carcinoma cells HepG2 (batch no.FH0076) were purchased from Shanghai Fuhang Biotechnology Company Limited in this study.

2.1.2 Experimental Chemicals: Salvia miltiorrhiza polyphenol acid salt (Shanghai Green Valley Pharmaceutical Limited, Batch No. 22100322),

2.2 Experimental Methods

2.2.1 Establishment of Estrogen-Deprived HepG2 Cells for NAFLD: Log-phase HepG2 cells were cultured in DMEM complete medium and then transferred to DMEM estrogen-deprived medium. After 24 hours of incubation in a 37 °C incubator with 5% CO_2, 0.04 mM oleic acid was added. Cultures were maintained for an additional 24 hours. Oil Red O staining and TG/TC assays confirmed the successful establishment of estrogen-deprived HepG2 cells with NAFLD.

2.2.2 Experimental Groups: Human HepG2 cells were divided into the following groups: Normal Medium (NC), Normal Medium + Oleic Acid (OA), Estrogen-Deprived Medium (EC), Estrogen-Deprived Medium + Oleic Acid (ECO), estrogen-deprived medium + oleic acid + Salvia miltiorrhiza polyphenols group (ECO+S). Drug intervention doses and culture times for each group were as follows: oleic acid (0.04 mM, 24 h), Salvia miltiorrhiza polyphenols (75 μg/ml, 24 h). Each group included two replicate holes.

2.2.3 ELISA Assay for Estradiol (E2), Triglycerides (TG), Total Cholesterol (TC), and Ceramide Levels in HepG2 Cells

2.2.4 Real-time quantitative PCR was used to detect mRNA expression levels of SREBP-1, PPARγ, FAS, SCD1, and ACC1.

2.2.5 Western blot analysis was performed to detect protein expression of SREBP-1, PPARγ, FAS, SCD1, and ACC1.

2.2.6 Statistical Analysis: All experimental data were statistically analyzed using SPSS 25.0 software with one-way analysis of variance. Differences were considered statistically significant at $P < 0.05$.

3. Experimental results

3.1 Oil Red O staining and TC/TG measurements across groups confirmed successful establishment of the NAFLD model in HepG2 cells following estrogen deprivation + 0.04 mM oleic acid for 24 hours.

3.2 Effects of Salvia miltiorrhiza polyphenol acid salt on ceramide expression levels in estrogen-deprived HepG2 NAFLD cells: Compared with the NC group, ceramide levels increased in the OA, EC, and ECO groups ($P < 0.01$). Compared with the ECO group, the ECO+S group exhibited reduced expression levels of the lipogenic gene ceramide ($P < 0.01$). It indicates that the effect of Salvia miltiorrhiza polyphenol acid salts on lipid metabolism in estrogen-deprived HepG2 cells with NAFLD may be related to ceramides.

3.3 Effects of Salvia miltiorrhiza polyphenol acid salts on the expression levels of NAFLD lipogenic genes in estrogen-deprived HepG2 cells: Compared with the NC group, the mRNA expression levels of the lipogenic genes SREBP-1, PPARγ, FAS, SCD1, and ACC1 increased in the OA, EC, and ECO groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the ECO group, the ECO+S group exhibited decreased mRNA expression levels of the lipogenic genes SREBP-1, PPARγ, FAS, SCD1, and ACC1 ($P < 0.01$); indicating that Danshen polyphenol acid salts can modulate the mRNA expression levels of NAFLD-related lipogenic genes in estrogen-deprived HepG2 cells.

3.4 Effects of Salvia miltiorrhiza polyphenol acid salts on lipid-related gene protein expression levels in estrogen-deprived HepG2 cells with NAFLD: Compared with the NC group, the lipid-related genes SREBP-1, PPARγ, SCD1, FAS, and ACC1 showed increased protein expression levels in the OA, EC, and ECO groups ($P < 0.01$). Compared with the ECO group, the ECO+S group exhibited decreased expression levels of the lipogenic genes SREBP-1, PPARγ, FAS, SCD1, and ACC1 ($P < 0.01$). These findings indicate that Salvia miltiorrhiza polyphenol acid salts can modulate and improve the expression levels of NAFLD-related lipogenic genes in estrogen-deprived HepG2 cells.

4. Discussion

Within the endoplasmic reticulum, ceramides promote the processing and maturation of SREPB1. C16:0 ceramide can upregulate SREBP-1 levels by increasing endoplasmic reticulum stress in the body, thereby enhancing the expression of lipogenic genes FAS and SCD1 and increasing fatty acid synthesis [5].

5. Conclusion

Salvia miltiorrhiza polyphenols improve NAFLD lipid deposition by suppressing ceramide levels, thereby downregulating SREBP-1 and PPARγ expression, which in turn reduces expression of SREBP-1 downstream genes FAS, SCD1, and ACC1.

References

1. CAO Y T, ZHANG W H, LOU Y, et al. Sex- and reproductive status-specific relationships between body composition and non-alcoholic fatty liver disease [J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23(1): 364.
2. Chen Juan, Yue Jia, Li Zhong. Effects of salvinone on body mass and liver lipid metabolism in ovary-removing rats [J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2022, 39(10): 1251-1256.
3. Yue Jia, Zhang Yan, Li Jinjuan, etc. Salvinone inhibits body mass and its mechanism of action in obese rats with ovary removal [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2024, 44(09): 2162-2166.
4. Chen J, Yue J, Liu J, et al. Salvianolic acids improve liver lipid metabolism in ovariectomized rats via blocking STAT-3/SREBP1 signaling [J]. Chin J Nat Med, 2018, 16(11): 838-845.
5. Kim Y R, Lee E J, Shin K O, et al. Hepatic triglyceride accumulation via endoplasmic reticulum stress-induced SREBP-1 activation is regulated by ceramide synthases [J]. Exp Mol Med, 2019, 51(11): 1-16.

EXPLORING THE MECHANISM OF SIWU TANG ON NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN OVARIECTOMIZED RATS BASED ON THE ROS/P38MAPK/NF-κB SIGNALING PATHWAY

Xiaohong Lai, Wang Bo, Zhang Haowei, Zhang Yan
Lanzhou, China

Abstract. To explore the molecular mechanism of Siwu Tang in intervening postmenopausal NAFLD in women through the ROS/P38MAPK/NF-κB signaling pathway.

Studies have shown that the prevalence of NAFLD in postmenopausal women is significantly higher than that in premenopausal women and men of the same age group [1], and it is associated with insulin resistance, lipid metabolism disorders, oxidative stress, and bile acid metabolism disorders [2]. Focusing on postmenopausal NAFLD, this study elucidates

the mechanism of Siwu Tang through the ROS/P38MAPK/NF-κB pathway, supporting its clinical use.
Keywords: Siwu Tang; Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD); Oxidative Stress.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СИВУ ТАНА НА НЕАЛКОГОЛЬНУЮ ЖИРОВУЮ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ОВАРИЭКТОМИИ, НА ОСНОВЕ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ ROS/P38MAPK/NF-κB

Сяохун Лай, Ван Бо, Чжан Хаовэй, Чжан Янь
Ланьчжоу, Китай

Аннотация. Изучить молекулярный механизм развития НАЖБП у женщин в постменопаузе с помощью сигнального пути ROS/P38MAPK/NF-κB. Исследования показали, что распространенность НАЖБП у женщин в постменопаузе значительно выше, чем у женщин в пременопаузе и мужчин той же возрастной группы [1], и это связано с резистентностью к инсулину, нарушениями липидного обмена, окислительным стрессом и нарушениями обмена желчных кислот [2]. Это исследование, посвященное НАЖБП в постменопаузе, раскрывает механизм развития сифилиса по пути ROS/P38MAPK/NF-κB, что подтверждает его клиническое применение.
Ключевые слова: Siwu Tang, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), окислительный стресс.

1. Materials

1.1 Medicaments and Their Preparation

The herbal components of Siwu Tang were sourced from the TCM Pharmacy of the Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine.

2. Methods

2.1 Animal Grouping and Model Establishment

Rats were randomly assigned to SH, O, E, P, G, and Z groups (n = 10). The O, E, P, G, and Z groups underwent ovariectomy and were fed a high-fat diet for 90 days, while the SH group received sham surgery and a regular diet.

2.2 Animal Drug Administration

The E, P, D, G, and Z groups received daily gavage of β-estradiol (1 mg/kg), pioglitazone (4 mg/kg), or Siwu Tang decoction

(1.8, 7.2, 3.6 mg/kg, respectively) for 90 days, while the SH and O groups received an equal volume of normal saline.

2.3 Observation of Histopathological Sections by HE Staining

2.4 Serum biochemical tests were conducted to detect indicators related to blood lipids, liver function, renal function, blood glucose, estrogen, inflammatory factors, and oxidative stress.

2.5 The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect liver oxidative stress markers, triglycerides (TG), and total cholesterol (TC).

2.6 RT-qPCR was used to detect the expression of P38MAPK, NF-κB, TNF-α, IL-6, and IL-1β genes in the liver.

2.7 Western blot was used to detect the expression of P38MAPK, phosphorylated P38MAPK (p-P38MAPK), NF-κB, phosphorylated NF-κB (p-NF-κB), and TNF-α proteins in the liver.

2.8 Statistical Methods

One-way analysis of variance (ANOVA) was used to analyze the experimental data with SPSS 25.0 software, and a $P< 0.05$ was considered statistically significant.

3. Results

3.1 The Effect of Siwu Tang on Body Weight in Ovariectomized NAFLD Rats

Ovariectomy led to a significant increase in body weight gain compared to the SH group ($P < 0.01$). All treatments (E, P, G, Z) effectively attenuated this weight gain compared to the untreated O group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$).

3.2 The Effect of Siwu Tang on the Pathological Morphology of Liver Tissue in NAFLD Rats

Compared to the SH group, the O group exhibited severe steatosis and inflammation. These pathological features were significantly alleviated in the E, G, and Z groups, with the E and G groups showing the most pronounced improvement.

3.3 The Effect of Siwu Tang on Blood Lipids, Liver Function, and Serum Total Bile Acid (TBA) in NAFLD Rats

Compared to the SH group, the O group showed significantly elevated serum TG, TC, LDL-C, ROS, MDA, TNF-α, IL-6, and IL-1β, as well as increased hepatic TBA, ROS, and MDA, along with decreased serum HDL-C, SOD, and GSH ($P < 0.05$ or $P < 0.01$).

Treatments E, P, and G significantly reversed these alterations ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while group Z also exhibited notable improvements in hepatic TBA, ROS, MDA, SOD, and GSH

3.4 The Effect of Siwu Tang on the Expression of Genes such as P38MAPK, NF-κB, and TNF-α in the Liver of Ovariectomized NAFLD Rats

The relative mRNA expression of P38MAPK, NF-κB, TNF-α, IL-6, and IL-1β in the liver was significantly increased in the O group compared to the SH group ($P < 0.01$). These increases were significantly reversed by treatments E, P, and G ($P < 0.01$).

3.5 The Effect of Siwu Tang on the Protein Expression of P38MAPK, NF-κB, TNF-α, and Other Proteins in the Liver of Ovariectomized NAFLD Rats

The O group showed significant upregulation of hepatic p-P38MAPK, p-NF-κB, and TNF-α proteins compared to the SH group ($P < 0.01$), an effect that was significantly downregulated by treatments E, P, G, and Z ($P < 0.01$).

4. Discussion. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), a prevalent chronic liver condition with unclear pathogenesis and limited treatment options, has drawn increasing research attention particularly in postmenopausal women. Inflammation is recognized as a key mechanism driving its progression by promoting hepatocyte injury and exacerbating the inflammatory cascad [3]. Therefore, anti-inflammatory methods for the treatment of NAFLD have attracted widespread attention [4]. Siwu Tang alleviated NAFLD in ovariectomized rats by mitigating weight gain and enhancing hepatic lipid metabolism via antioxidant and anti-inflammatory actions, primarily through inhibiting the ROS/P38MAPK/NF-κB pathway.

5. Conclusion. Siwu Tang alleviated postmenopausal NAFLD in rats by reducing weight gain, improving liver function and steatosis, and suppressing oxidative stress and inflammation via inhibiting the P38MAPK/NF-κB pathway.

References

1. Formyl peptide receptor 2 determines sex-specific differences in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis / C. Lee [et al.] // Nat Commun. 2022. Vol. 13, № 1. P. 578.

2. Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic implications / J. Fang [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. 2022. Vol. 12. P. 997018.

3. Aghaei S. M., Hosseini S. M. Inflammation-related miRNAs in obesity, CVD, and NAFLD // Cytokine. 2024. Vol. 182. P. 156724.

4. Myeloid-derived growth factor alleviates non-alcoholic fatty liver disease alleviates in a manner involving IKKβ/NF-κB signaling / Y. Ding [et al.] // Cell Death Dis. 2023. Vol. 14, № 6. P. 376.

NETWORK PHARMACOLOGY-BASED ANALYSIS OF THE MULTI-COMPONENT/MULTI-TARGET MECHANISM OF ACTION OF RHUBARB IN THE TREATMENT OF FATTY LIVER DISEASE

Yajie Chen, Ning Yao, Xin Wang
Gansu University of Chinese Medicine Graduate Student,
Lanzhou City, Gansu Province, P. R. China

Abstract. The therapeutic strategy of traditional Chinese medicine (TCM) is holistic, often involving multi-component herbs acting on multiple targets and pathways. Rhubarb, a classic TCM herb with cold nature and bitter taste, possesses documented efficacy in clearing heat, promoting bowel movement, and resolving blood stasis. Despite evidence supporting its hepatoprotective role, the molecular mechanisms for treating fatty liver disease require further exploration. This research aims to decipher these mechanisms from a holistic perspective by applying network pharmacology to uncover the interactive networks between rhubarb's constituents and their biological targets.

Keywords: fatty liver disease, rhubarb, network pharmacology, molecular docking, therapeutic effects.

ОСНОВАННЫЙ НА СЕТЕВОЙ ФАРМАКОЛОГИИ АНАЛИЗ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО/МНОГОЦЕЛЕВОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ РЕВЕНЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Яцзе Чен, Нин Яо, Синь Ван
Университет китайской медицины,
Ланьчжоу, провинция Ганьсу, Китай

Аннотация. Терапевтическая стратегия традиционной китайской медицины (ТКМ) является целостной и часто включает в себя много-

компонентные лекарственные растения, воздействующие на множество мишеней и путей. Ревень, классическое растение для ТКМ с холодным характером и горьким вкусом, обладает доказанной эффективностью в борьбе с жаром, способствует опорожнению кишечника и устраняет застой крови. Несмотря на данные, подтверждающие его гепатопротекторную роль, молекулярные механизмы лечения жировой болезни печени требуют дальнейшего изучения. Данное исследование направлено на то, чтобы расшифровать эти механизмы с целостной точки зрения, применяя сетевую фармакологию для выявления интерактивных связей между компонентами ревеня и их биологическими мишенями.

Ключевые слова: жировая болезнь печени, ревень, сетевая фармакология, молекулярный докинг, терапевтические эффекты.

Introduction. Fatty liver disease (FLD) encompasses a spectrum of complex liver disorders pathologically defined by the excessive accumulation of lipids within hepatocytes (steatosis) (Wibawa et al., 2023; Hayat et al., 2023). Rhubarb, as well-known botanical drug recorded in the *Pharmacopoeia of the People's Republic of China*, is derived from the dried roots and rhizomes of *Rheum palmatum*L. It has been commonly prescribed for FLD based on its “purgation, heat-clearing, and blood stasis resolution” properties in traditional Chinese medicine (TCM) theory (Semwal et al., 2021; Mitra et al., 2022). However, the potential mechanism of Rhubarb on FLD remain to be systematically investigated.

Network pharmacology, initially proposed by Andrew L. Hopkins in 2007, is founded on the premise that drug effects arise from the modulation of intricate molecular networks which underlie biological functions and disease states (Zhang et al., 2024). This systems-level approach aligns closely with the holistic principles of TCM, which emphasizes multi-component, multi-target, and multi-pathway therapeutic strategies. Consequently, network pharmacology has emerged as a prominent and promising research paradigm within the field of TCM investigation (Zheng et al., 2024).

Research Objective. Utilizing a network pharmacology approach, this study aims to systematically elucidate the multi-target mechanisms and explore the extended pharmacological potential of rhubarb against fatty liver disease.

Materials and Methods. Active compounds of rhubarb were retrieved from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP, https://old.tcmsp-e.com) using screening criteria of oral bioavailability (OB) ≥ 20% and drug-likeness (DL) ≥ 0.1. The canonical SMILES of the qualifying compounds were subsequently submitted to the Swiss Target Prediction database (https://www.SwissTargetPrediction.ch) to predict potential drug targets.

Disease-related targets associated with FLD were acquired from multiple databases, including Genecards (https://www.genecards.org), OMIM (https://www.omim.org), and DisGeNET (https://www.disgenet.org). Targets with a relevance score ≥ 20 from Genecards were retained, combined with targets from OMIM and DisGeNET, and deduplicated to obtain a unified set of FLD-related targets. A Venn diagram analysis, conducted using an online tool (https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/), was applied to identify the intersecting targets between rhubarb and FLD.

The common targets were imported into the STRING database (http://string-db.org) for protein-protein interaction (PPI) analysis. The resulting TSV file was processed and visualized using Cytoscape software (v3.9.1). Topological analysis was performed with the CytoNCA plugin, wherein core targets were identified based on three centrality measures—Betweenness, Closeness, and Degree. Nodes exceeding the median value for each metric were selected to construct a subnetwork of core targets.

Furthermore, the overlapping targets were subjected to Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses via the DAVID database (https://david.ncifcrf.gov). Terms were ranked by Count value, and the top 20 significantly enriched entries were visualized using the bioinformatics online platform (https://www.bioinformatics.com.cn) in the form of composite bar and bubble plots for GO categories (Biological Process, Cellular Component, Molecular Function) and KEGG pathways.

Results and Discussion. Using a predefined screening strategy, five bioactive compounds were identified from rhubarb, with 170

putative targets predicted. A total of 2,142 targets related to fatty liver disease were collected from disease databases and intersected to identify common targets. A protein–protein interaction (PPI) network was constructed to analyze interactions among these targets, which contained 67 nodes and 567 edges with an average node degree of 16.93. Nodes represent core targets linking bioactive compounds to fatty liver disease, while edges denote functional interactions. Key targets such as CASP3, BCL2, ESR1, AKT1, and PTGS2 were identified as potential central mediators of rhubarb's therapeutic effects.

The overlapping targets were subjected to Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses using the DAVID database. In total, 483 GO terms were significantly enriched, including 299 biological process (BP), 53 cellular component (CC), and 87 molecular function (MF) terms. The top 20 terms from each category were visualized. BP terms were mainly related to processes such as "negative regulation of apoptotic process," CC terms to "plasma membrane" and "cytosol," and MF terms to "protein binding" and "identical protein binding." These findings imply that rhubarb alleviates fatty liver disease through multi-target mechanisms involving diverse biological processes. KEGG analysis revealed 117 significantly enriched pathways, notably including PI3K-Akt, AMPK, MAPK, and IL-17 signaling pathways, suggesting their central roles in the pharmacological action of rhubarb.

Conclusion. In this study, a systematic network pharmacology approach was employed to identify active compounds derived from rhubarb and their corresponding protein targets. Integrated analysis with FLD-related genes revealed several pivotal therapeutic targets, including CASP3, BCL2, and AKT1, among others. Furthermore, pathway enrichment analysis indicated significant involvement in key biological processes such as inflammatory response and lipid metabolism. Collectively, these findings demonstrate that the therapeutic effect of rhubarb on fatty liver disease is mediated via a multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanism, providing a systematic perspective for understanding its pharmacological actions.

References

1. Genome Editing and Fatty Liver / U. Hayat [et al.] // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2023. Vol. 1396. PP. 191–206.

2. Exploring the journey of emodin as a potential neuroprotective agent: Novel therapeutic insights with molecular mechanism of action / S. Mitra [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2022. Vol. 149. P. 112877.

3. Emodin – A natural anthraquinone derivative with diverse pharmacological activities / R. B. Semwal [et al.]// Phytochemistry. 2021. Vol. 190. P. 112854.

4. Diabetes and fatty liver: Involvement of incretin and its benefit for fatty liver management / I. D. N. Wibawa [et al.] // World Journal of Diabetes. 2023. Vol. 14, № 5. PP. 549–559.

5. Network pharmacology: Towards the artificial intelligence-based precision traditional Chinese medicine / P. Zhang [et al.] // Briefings in Bioinformatics. 2024. Vol. 25, № 1. P. bbad518.

6. Application of network pharmacology in traditional Chinese medicine for the treatment of digestive system diseases / S. Zheng [et al.] // Frontiers in Pharmacology. 2024. Vol. 15. P. 1412997.

A NETWORK PHARMACOLOGY-BASED INVESTIGATION OF EMODIN AGAINST ACUTE PANCREATITIS

Yunjuan Wu, Ning Yao, Xin Wang
Gansu University of Chinese Medicine,
Lanzhou City, Gansu Province, P. R. China

Abstract. The therapeutic approach of traditional Chinese medicine (TCM) is fundamentally holistic, frequently employing multi-component herbal formulations that act synergistically on multiple biological targets and pathways. Emodin, an active metabolite of Rhubarb which is a classical TCM medicinal herb characterized by its cold property and bitter flavor and well-documented for its heat-clearing, purgative, and blood-stasis-resolving effects. Although accumulating evidence supports its anti-inflammatory functions, the underlying molecular mechanisms through which it ameliorates acute pancreatitis remain insufficiently elucidated. This study seeks to holistically decipher these mechanisms by utilizing a network pharmacology approach to unravel the complex interactive networks between emodin and their corresponding biological targets.

Keywords: emodin, acute pancreatitis, network pharmacology, molecular docking validation.

СЕТЕВОЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭМОДИНА ПРОТИВ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Юньцзюань У, Нин Яо, Синь Ван
Университет китайской медицины Ганьсу,
Ланьчжоу, провинция Ганьсу, Китай

Аннотация. Терапевтический подход традиционной китайской медицины (ТКМ) в основе своей холистичен и часто использует многокомпонентные растительные препараты, которые синергически воздействуют на множество биологических мишеней и путей. Эмодин – активный метаболит ревеня, который является классическим лекарственным растением ТКМ, характеризующимся холодостойкостью и горьким вкусом, а также хорошо зарекомендовавшим себя как жаропонижающее, слабительное и устраняющее застой крови средство. Несмотря на многочисленные данные, подтверждающие его противовоспалительные свойства, молекулярные механизмы, лежащие в основе лечения острого панкреатита, остаются недостаточно изученными. Данное исследование направлено на целостную расшифровку этих механизмов с использованием сетевого фармакологического подхода для выявления сложных интерактивных связей между эмодином и соответствующими биологическими мишенями.

Ключевые слова: эмодин, острый панкреатит, сетевая фармакология, валидация молекулярного докинга.

Introduction. The global incidence of acute pancreatitis continues to rise. Acute pancreatitis is related to the abnormal activation of pancreatic enzymes and the toxic effects of bile acids on acinar cells (Lanisch et al., 2015). Persistent inflammation may progress to systemic inflammatory response syndrome, even induce multiple organ dysfunction syndrome (Bhatia et al., 2005). Intracellular calcium overload and endoplasmic reticulum stress also involved in the pathogenesis of acute pancreatitis (Mukherjee et al., 2016; Kubisch et al., 2007).

Emodin (1,3,8-trihydroxy-6-methylanthraquinone) is a natural anthraquinone derivative found in Polygonaceae family plants, such as *Rheum palmatum*, *Polygonum cuspidatum*, and *Polygonum multiflorum* (Semwal et al., 2021; Dellafiora et al., 2020; Barceloux, 2009), which has multiple hydroxyl and carbonyl groups to

underpins its diverse biological activities (Teich et al., 2004). Although emodin is widely recognized for its anti-inflammatory effects, its precise mechanisms on acute pancreatitis remain incompletely elucidated.

Network pharmacology is an interdisciplinary field integrating systems biology, genomics, and proteomics, which offers powerful tools for investigating drug-target interactions, and reveal multi-component, multi-target, and multi-pathway synergistic mechanisms underlying herbal medicine efficacy (Hou et al., 2024; Zhao et al., 2023). This study employs network pharmacology and molecular docking to explore the therapeutic targets and molecular mechanisms of emodin in AP treatment.

Research Objective. Employing a network pharmacology approach, this study is designed to decipher the multi-target mechanistic underpinnings and investigate the repurposing potential of emodin in the management of acute pancreatitis.

Materials and Methods. Disease-associated targets related to acute pancreatitis were obtained from several public databases, including Genecards (https://www.genecards.org), OMIM (https://www.omim.org), and DrugBank (https://go.drugbank.com/). Targets with a relevance score of ≥ 20 in Genecards were retained and combined with those from OMIM and DrugBank. The resulting set was merged and deduplicated to generate a consolidated list of acute pancreatitis-related targets. A Venn diagram analysis, performed using an online tool (https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/), was employed to identify the overlapping targets between emodin -derived compounds and acute pancreatitis.

The common targets were imported into the STRING database (http://string-db.org) for protein-protein interaction (PPI) analysis. The resulting TSV file was processed and visualized using Cytoscape software (v3.10.2). Topological analysis was conducted with the Centiscape2.2 plugin to identify core targets according to three centrality measures: Betweenness, Closeness, and Degree. Nodes exceeding the median value for each metric were selected to construct a core subnetwork.

Furthermore, Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed on the overlapping targets using the DAVID database (https://david.ncifcrf.gov). Terms were ranked by Count value, and the top 20 significantly enriched entries in the GO categories-Biological Process, Cellular Component, and Molecular Function-as well as KEGG pathways, were visualized as composite bar and bubble plots using the bioinformatics online platform (https://www.bioinformatics.com.cn).

Results and Discussion. Employing a predefined screening strategy, 606 putative targets associated with emodin were identified. A compendium of 1,616 targets related to acute pancreatitis was retrieved from publicly available disease databases and subjected to intersection with the compound-derived targets, yielding a final set of common targets. A protein–protein interaction (PPI) network was constructed to elucidate functional associations among these targets, comprising 55 nodes and 1,019 edges. Within this network, nodes signify core targets connecting emodin to acute pancreatitis pathogenesis, while edges represent functional or physical interactions. Several key targets-including TP53, AKT1, HIF1A, TNF, CASP3, BCL2, ESR1, EGFR, NFKB1, and PPARG-were identified as central mediators potentially responsible for the therapeutic efficacy of emodin.

The common targets were further analyzed through Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses using the DAVID platform. The top 20 significantly enriched entries from each category were visualized. These findings suggest that emodin ameliorates acute pancreatitis via multi-target mechanisms engaging a diverse array of biological processes. KEGG analysis identified NF-κB signaling pathway, chemokine signaling pathway, and cytokine immune signaling pathway with notable involvement, highlighting their critical roles in the pharmacological mechanisms of emodin.

Conclusion. This study conducted a preliminary investigation into the main chemical components and potential mechanisms of emodin in the treatment of acute pancreatitis using network pharmacology and molecular docking techniques. The findings suggest that key protein targets including TP53, AKT1, HIF1A, and

TNF may serve as critical therapeutic targets through which emodin exerts its effects on AP. Furthermore, emodin is predicted to modulate several signaling pathways, such as the PI3K-AKT, MAPK, and NF-κB pathways, which may underlie its therapeutic efficacy. These results provide a valuable foundation and theoretical basis for further experimental research into the mechanistic actions of emodin against acute pancreatitis.

References

1. Barceloux D. G. Rhubarb and oxalosis (Rheum species) // Dis Mon. 2009. Vol. 55, № 6. PP. 403–411.

2. Pathophysiology of acute pancreatitis / M. Bhatia [et al.] // Pancreatology. 2005. Vol. 5, № 2-3. PP. 132–144.

3. Preventing the interaction between coronaviruses spike protein and angiotensin I converting enzyme 2: an in silico mechanistic case study on emodin as a potential model compound / L. Dellafiora [et al.] // Applied Sciences. 2020. Vol. 10, № 18. P. 6358.

4. Network-based pharmacology-based research on the effect and mechanism of the Hedyotis diffusa-Scutellaria Barbata pair in the treatment of hepatocellular carcinoma / C. Hou [et al.] // Sci Rep. 2024. Vol. 14, № 1. PP. 963.

5. Kubisch C. H., Logsdon C. D. Secretagogues differentially activate endoplasmic reticulum stress responses in pancreatic acinar cells // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007. Vol. 292, № 6. PP. G1804–G1812.

6. Lankisch P. G., Apte M., Banks P. A. Acute pancreatitis // Lancet. 2015. Vol. 386, № 9988. PP. 85–96.

7. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP / R. Mukherjee [et al.] // Gut. 2016. Vol. 65, № 8. PP. 1333–1346.

8. Emodin – A natural anthraquinone derivative with diverse pharmacological activities / R. B. Semwal [et al.] // Phytochemistry. 2021. Vol. 190. PP. 112854.

9. Synthesis and biological evaluation of new derivatives of emodin / L. Teich [et al.] // Bioorg Med Chem. 2004. Vol. 12, № 22. PP. 5961–5971.

10. Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula / L. Zhao [et al.] // J Ethnopharmacol. 2023. Vol. 309. P. 116306.

PADI2 KNOCKOUT EXACERBATES DEPRESSIVE-LIKE BEHAVIORS IN SOCIALLY ISOLATED MICE

Zemin Zheng[1, 2], Ya Zhao[1], Changhong Shi[1, 2]
[1]Laboratory Animal Center,
Air Force Military Medical University, Xi'an, China;
[2]The First Clinical Medical College,
Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, China

Abstract. This study investigated the role of Peptidylarginine deiminase 2 (Padi2) in depressive-like behaviors induced by social isolation stress.

Keywords: depressive-like behavior, peptidylarginine deiminase 2, social isolation, gene knockout, microglia.

УСУГУБЛЕНИЕ ДЕПРЕССИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ У СОЦИАЛЬНО ИЗОЛИРОВАННЫХ МЫШЕЙ ПРИ ВЫКЛЮЧЕНИИ ФЕРМЕНТА ПАД2

Цзэминь Чжэн[1, 2], Я Чжао[1], Чанхун Ши[1, 2]
[1]Центр лабораторных животных
Военно-медицинского университета ВВС, Сиань, Китай;
[2] Первый клинический медицинский колледж
Университета китайской медицины Ганьсу, Ланьчжоу, Китай

Аннотация. В настоящем исследовании изучалась роль пептидиларгининдеиминазы 2 (Padi2) в депрессивном поведении, вызванном стрессом социальной изоляции.

Ключевые слова: депрессивное поведение, пептидиларгининдеиминаза 2, социальная изоляция, нокаут гена, микроглия.

Depression is a widespread psychiatric disorder, and social isolation is a well-established environmental stressor that induces depressive-like behaviors in animal models [1]. Increasing evidence links neuroinflammation to depression, with microglia identified as key mediators [2]. Peptidylarginine deiminase 2 (Padi2), an enzyme involved in protein citrullination, is strongly expressed in the nervous system and participates in immune regulation and neuronal plasticity [3]. However, its role in stress-induced mood disorders has not been systematically studied [4]. This study aimed to clarify the

contribution of Padi2 to depressive phenotypes by examining Padi2 knockout mice under social isolation.

A Padi2 knockout (Padi2-/-) mouse line was established on a C57BL/6J background using CRISPR/Cas9. Six-week-old male wild-type (WT) and Padi2-/- mice were housed either in groups or under isolation for four weeks. Behavioral tests, including open field, elevated plus maze, and forced swimming, were used to evaluate locomotion, anxiety, and depressive-like behaviors. Body weight was recorded weekly, and brain tissues were analyzed by immunofluorescence and RT-qPCR to assess microglial activation and inflammatory cytokines. The results showed no differences between WT and Padi2-/- mice under standard housing, but social isolation led to aggravated depressive- and anxiety-like behaviors, greater body weight gain, and increased microglial activation in Padi2-/- mice, along with elevated IL-1β and TNF-α expression.

These findings demonstrate that Padi2 deficiency exacerbates both behavioral and neuropathological consequences of social isolation. The results suggest a protective role of Padi2 against stress-induced mood disturbances and neuroinflammation, highlighting Padi2 as a potential therapeutic target for depression. Further studies should investigate downstream pathways and evaluate whether pharmacological modulation of Padi2 can provide antidepressant benefits.

References

1. Childhood adversity, adult stress, and the risk of major depression or generalized anxiety disorder in US soldiers / G. Bandoli [et al.] // Psychol Med. 2017. Vol. 47, № 13. PP. 2379–2392.

2. Blank T., Prinz M. Microglia as modulators of cognition and neuropsychiatric disorders // Glia. 2013. Vol. 61, № 1. PP. 62–70.

3. Research progress on mechanisms underlying chronic-stress-induced depressive-like behavior in animals / Y. T. Chen [et al.] // Acta Lab Anim Sci Sin. 2023. Vol. 31, № 6. PP. 811–819.

4. Major depressive disorder / C. Otte [et al.] // Nat Rev Dis Primers. 2016. Vol. 2. P. 16065.

5. Zemin Zheng, Ya Zhao, Changhong Shi. Padi2 Knockout Exacerbates Depressive-Like Behaviors in Socially Isolated Mice // Chinese Journal of Experimental Zoology. 2025. Vol. 33, № 02. PP. 190–203.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ВО ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

CLINICAL PHARMACOLOGY IN MEDICAL PRACTICE

СРАВНЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕНВАТИНИБА И СОРАФЕНИБА У ПАЦИЕНТОВ С НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМОЙ

Абдельгафур Омар Ахмед Юсри Мохамед Закария, А.А. Бондарь
ГАУЗ НО «НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия

Аннотация. В статье представлены результаты собственного наблюдения терапии ленватиниба в сравнении с сорафенибом в первой линии терапии пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой (нГЦК).

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, ленватиниб, сорафениб.

COMPARISON OF LENVATINIB AND SORAFENIB IN PATIENTS WITH INOPERABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Abdelghafur Omar Ahmed Yusri Mohamed Zakaria, A.A. Bondar
State Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. The article presents the results of our own observation of lenvatinib therapy in comparison with sorafenib in the first-

line therapy of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (nHCC).

Keywords: hepatocellular carcinoma, Lenvatinib, Sorafenib.

Введение. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) составляет примерно 80% случаев рака печени во всем мире и 10% случаев ГЦК регистрируется в Европе [1]. ГЦК является третьей по частоте причиной смерти от рака во всем мире, с 5-летней выживаемостью менее 20% при поздних стадиях заболевания. Ленватиниб – мощный пероральный мультирецепторный ингибитор тирозинкиназы, который селективно ингибирует рецепторы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR) 1, 2 и 3, рецепторы фактора роста фибробластов 1–4, рецепторы тромбоцитарного фактора роста α, RET и KIT. Рандомизированное открытое исследование 3 фазы REFLECT продемонстрировало эффективность и безопасность ленватиниба по сравнению с сорафенибом в первой линии терапии пациентов с нерезектабельной ГЦК (нГЦК). Общая выживаемость (ОВ) при применении ленватиниба была не хуже, чем при применении сорафениба в исследовании REFLECT, с медианой ОВ 13,6 месяцев (95% доверительный интервал [ДИ] 12,1–14,9) для ленватиниба и 12,3 месяцев (95% ДИ 10,4–13,9) для сорафениба. Ленватиниб также продемонстрировал более высокую частоту объективных ответов (ЧОО), чем сорафениб (24,1% против 9,2%; отношение шансов 3,13 [95% ДИ 2,15–4,56]; $p < 0,0001$), а нежелательные явления, возникшие за время лечения (НЯТЛ), наблюдались у 99% пациентов в обеих группах исследования. В результате ленватиниб был одобрен для лечения первой линии у пациентов с нГЦК и считается стандартным вариантом лечения для этой группы пациентов.

Гепатотоксичность – известное нежелательное явление при применении ингибиторов тирозинкиназы. Примечательно, что серьёзные нежелательные явления (СНЯ) со стороны печени отмечались чаще у пациентов, получавших ленватиниб, по сравнению с сорафенибом в исследовании REFLECT (печёночная энцефалопатия – 4,4% против 0,6%; печёночная недостаточность – 2,9% против 1,7% соответственно). В целом, наиболее частыми нежелательными явлениями любой степени тяжести,

наблюдавшимися в группе ленватиниба в исследовании REFLECT (затрагивавшими ≥25% пациентов), были гипертония, диарея, снижение аппетита, снижение веса, утомляемость и ладонно-подошвенная эритродизестезия.

Цель. Проанализировать продолжительность терапии и гепатотоксичность при терапии ленватинибом в сравнении с сорафенибом у пациентов с гепатоцелюлярной карциномой.

Материалы и методы. В исследовании принимало участие 22 человека, среди которых ленватиниб получали 12 человек, сорафениб получали 10 человек. Решение о назначении ленватиниба или сорафениба принимал лечащий врач до включения пациентов в исследование. Исследуемые препараты назначались в соответствии с рекомендациями, изложенными в «Кратком описании характеристик лекарственного препарата». Оценка безопасности и эффективности проводилась в соответствии со стандартной клинической практикой.

Результаты. 12 пациентов получали ленватиниб, а 10 – сорафениб. Все пациенты в когорте ленватиниба получали терапию первой линии; 67,5% пациентов в когорте сорафениба получали терапию первой линии. Лечение продолжалось у 17,1% пациентов, получавших ленватиниб, и у 9,8% пациентов, получавших сорафениб. Наиболее частой причиной прекращения лечения в обеих когортах было прогрессирование заболевания (ленватиниб – 29,5%; сорафениб – 40,7%). Медианный возраст пациентов, получавших ленватиниб или сорафениб, составил 69 лет (для обеих когорт). Среди пациентов, получавших ленватиниб, 31,6% были в возрасте ≥75 лет, а 28,5% пациентов, получавших сорафениб, относились к этой возрастной группе. Большинство пациентов, получавших лечение, были мужчинами (ленватиниб – 77,7%; сорафениб – 82,9%), представителями европеоидной расы (ленватиниб – 82,4%; сорафениб – 87,8%) и имели статус 0 по шкале ECOG (ленватиниб – 44,6%; сорафениб – 51,2%) и класс А по Чайлд-Пью (ленватиниб – 58,0%; сорафениб – 56,1%). У большинства пациентов имелся сопутствующий цирроз печени (ленватиниб – 67,9%; сорафениб – 71,5%).

Медиана продолжительности лечения ленватинибом или сорафенибом составила 6,5 месяцев (диапазон 0,2–33,1 месяца) и 4,4 месяца (диапазон 0,5–30,7 месяца) соответственно. Общая

экспозиция (сумма продолжительности лечения, включая перерывы в приеме препарата, для всех пациентов в каждой когорте) составила 135,2 пациенто-года для когорты ленватиниба и 67,7 пациенто-года для когорты сорафениба.

Клинически значимые НЯ, связанные с гепатотоксичностью, наблюдавшиеся у пациентов, получавших ленватиниб, и у пациентов, получавших сорафениб, следующие.

В целом, у 26,9% пациентов, получавших ленватиниб, наблюдались клинически значимые НЯ, связанные с гепатотоксичностью. Наиболее частыми гепатотоксическими нежелательными явлениями (ПЭНЯ) при применении ленватиниба были печеночная энцефалопатия (2 пациента, 16 %) и асцит (3 пациента, 25%); печеночная энцефалопатия также была наиболее частым побочным эффектом гепатотоксичности (4 пациента, 33,3%). Лечение ленватинибом было прекращено в связи со следующими клинически значимыми гепатотоксическими ПЭНЯ: печеночная энцефалопатия (2 пациента, 16%) и повышение уровня аланинаминотрансферазы, асцит, повышение уровня билирубина в крови, нарушение функции печени и желтуха (по 1 пациенту, 8,3%).

В целом, клинически значимые гепатотоксические ПЭНЯ наблюдались у 40% пациентов, получавших сорафениб. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с гепатотоксичностью, были асцит (2 пациента, 20%) и повышение уровня аспартатаминотрансферазы (1 пациент, 10%). Печеночная энцефалопатия (10%) была единственным серьезным нежелательным явлением, зарегистрированным у 1 пациента.

Список литературы

1. Nexavar (sorafenib) [prescribing information]. Whippany, NJ, USA : Bayer HealthCare Pharmaceutica Inc., 2023.

2. Lenvima [summary of product characteristics]. Frankfurt am Main, Germany : Eisai GmbH, 2025.

3. Nexavar [summary of project characteristics]. Leverkusen, Germany : Bayer AG, 2024.

4. Paech F., Bouitbir J., Krähenbühl S. Hepatocellular toxicity associated with tyrosine kinase inhibitors: mitochondrial damage and inhibition of glycolysis // Front Pharmacol. 2017. Vol. 8. P. 367.

5. Shah R. R., Morganroth J., Shah D. R. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives // Drug Saf. 2013. Vol. 36, № 7. PP. 491–503.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЗАПОЛНЕНИЯ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ СПЕЦИАЛИСТАМИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТЕОПОРОЗА

А.М. Бейтуллаев[1], Е.А. Егорова[1], А.В. Матвеев[2]
[1]Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия;
[2]ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация. Нежелательные реакции лекарственных препаратов (НР ЛП) – серьезная проблема здравоохранения, особенно при лечении хронических заболеваний. Целью исследования являлся анализ спонтанных сообщений о НР ЛП, предназначенных для лечения остеопороза на предмет отсутствия необходимых сведений о возникающей НР. Проанализировано 1392 извещения из системы АИС Росздравнадзор «Фармаконадзор» (2009–2019 гг.); проведена статистическая обработка данных в программе Excel с расчетом долей, стандартной ошибки и доверительного интервала. Исследование обнаружило долю разбега пропусков – 1,15–74%. Недостаточное количество данных в ключевых полях карты-извещения затрудняет осуществление фармаконадзора и повышает риски несвоевременного контроля безопасности ЛП.

Ключевые слова: фармаконадзор, нежелательные реакции, спонтанные сообщения, остеопороз.

DEFICIENCY IN THE COMPLETION OF SPONTANEOUS REPORTS BY HEALTHCARE PROFESSIONALS: EVIDENCE FROM OSTEOPOROSIS PHARMACOTHERAPY

A.M. Beitullaev[1], E.A. Egorova[1], A.V. Matveev[2]
[1]Order of the Red Banner of Labour Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract. Adverse drug reactions (ADRs) represent a serious public health concern, particularly in the management of chronic diseases. The aim of this study was to analyze spontaneous reports of ADRs related to

osteoporosis treatment with regard to missing essential information on the reported events. A total of 1,392 reports from the Roszdravnadzor Pharmacovigilance Information System (2009–2019) were reviewed. Statistical analysis was performed using Excel, including the calculation of proportions, standard error, and confidence intervals. The study revealed a range of missing data from 1.15% to 74%. Insufficient information in key fields of the reporting forms complicates pharmacovigilance activities and increases the risk of delayed drug safety monitoring.

Keywords: pharmacovigilance, adverse drug reactions, spontaneous messages, osteoporosis.

Введение. Согласно Федеральному закону от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств (ЛС)», под нежелательной реакцией (НР) понимается “непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата (ЛП)” [6]. НР являются серьезной проблемой для современного здоровьесбережения, в комплексе с другими проблемами, связанными с применением ЛП, приводят значительному числу госпитализации пациентов – от 10 до 30% [7], что оказывает весомую нагрузку на систему здравоохранения. Одним из главных инструментов фармаконадзора, служащим источником информации о НР ЛП, является метод спонтанных сообщений [3]. Однако, данный метод не лишен недостатков, таких как низкая заинтересованность врачей в сборе и подаче сведений, недостаточный уровень квалификации у лиц, занимающихся первичной обработкой информации, а также неполнота сведений, указанных в сообщении, что затрудняет дальнейшую оценку рисков при применении ЛС [2]. Крайне важно отслеживать НР ЛП при фармакотерапии хронический заболеваний, таких как остеопороз (ОП), которые требуют продолжительного лечения и повышают риски возникновения НР [1].

Цель исследования – провести анализ спонтанных сообщений о НР ЛП, применяющихся при ОП, на предмет качества (полноты) заполнения отдельных разделов карты-извещения.

Материалы и методы. Объектами исследования стали данные извещений о НР, зарегистрированные в период с 01.01.2009 г. до 01.09.2019 г. в автоматизированной информационной системе Росздравнадзора «Фармаконадзор» версии 1.0, а именно отсутствие подаваемых сведений. Следует отметить, что под «отсут-

ствующими сведениями» подразумевалось полное отсутствие какой-либо информации в соответствующем разделе карты. Если лицо, ответственное за фармаконадзор, указывало в извещении «неизвестно», «не указано», «нет» или аналогичные формулировки, это не считалось неполнотой данных в исследовании, поскольку хотя бы минимальная информация была предоставлена.

Критерием выборки спонтанных сообщений являлось наличие в категории «ЛС, предположительно вызвавшие НР» одного из следующих ЛП в соответствии с анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификацией ЛС: A12AX. Препараты кальция в комбинации с витамином D и/или другими препаратами (кальция карбонат + колекальциферол); M05BA04. Алендроновая кислота; M05BA06. Ибандроновая кислота; M05BA07. Ризедроновая кислота; M05BA08. Золедроновая кислота; M05BX04. Деносумаб; H05AA02. Терипаратид; M05BX03. Стронция ранелат. Перечисленные ЛП включены в клинические рекомендации по лечению ОП и патологических переломов, осложняющих ОП [2–3].

Данные обрабатывались при помощи программы Microsoft Excel 2021 для Windows. Производился подсчет всех имеющихся извещений, затем количество отсутствующих сведений по каждому виду вносимой в систему информации, и рассчитывалась доля отсутствующих сведений. Статистическая обработка данных заключалась в расчете нормальной аппроксимации для долей с целью приблизить распределение к нормальному: вычислялась выборочная доля, стандартная ошибка (SE), строился доверительный интервал (ДИ) с помощью квантиля стандартного нормального распределения.

Результаты и обсуждение. Общее количество спонтанных сообщений, которые соответствовали критериям выборки составило 1392 карты. Анализ всех имеющихся сведений по каждому виду информации и статистическая обработка представлены в таблице. Отдельно следует отметить анализ двух критериев: доля сведений о лекарственной терапии НР рассчитывалась не как отношение к общему числу случаев, а лишь тогда, когда в графе «Предпринятые меры» ответственное лицо сообщало о проведении лекарственной терапии (467 извещений), но сами ЛП указаны не были; доля других ЛС понимается в данном исследовании как доля присутствующих сведений, поскольку не всегда паци-

ент принимает несколько ЛП одновременно, и оценить отсутствующие сведения по данному критерию не представляется возможным.

Статистический анализ доли отсутствующих данных в спонтанных сообщениях. Обозначения: k – число случаев отсутствия информации (абсолютное значение), p (%) – доля случаев от общего числа спонтанных сообщений (проценты), SE – стандартная ошибка (доля), 95% ДИ – 95% доверительный интервал (нижний и верхний предел, проценты).

Вид информации	k	p (%)	SE (доля)	95% ДИ низ (%)	95% ДИ верх (%)
Дата получения сообщения	179	12,86	0,008972	11,10065	14,61774
Код АТХ	16	1,15	0,002857	0,589453	1,709397
Исход	124	8,91	0,007635	7,411577	10,40451
Критерий серьезности	422	30,32	0,012319	27,90152	32,73066
Путь введения	368	26,44	0,01182	24,12007	28,75349
Причинно-следственная связь	672	48,28	0,013393	45,65075	50,90098
Возраст	257	18,46	0,010399	16,42437	20,50091
Пол	24	1,72	0,003489	1,040311	2,407964
Нарушение функции печени	255	18,32	0,010368	16,28685	20,35108
Нарушение функции почек	254	18,25	0,010352	16,21811	20,27614
Аллергия	470	33,76	0,012675	31,28002	36,24871
Производитель	91	6,54	0,006625	5,238813	7,8359
Номер серии	348	25	0,011606	22,72523	27,27477
Вид лечения	328	23,56	0,011375	21,33373	25,79271
Суточная доза	571	41,02	0,013184	38,43615	43,60408
Разовая доза	659	47,34	0,013382	44,71899	49,96492
Доза, вызвавшая НР	850	61,06	0,013069	58,50165	63,62479
Дата начала терапии	636	45,69	0,013352	43,07276	48,30655
Дата окончания терапии	974	69,97	0,012286	67,56322	72,37931
Показание	185	13,29	0,009099	11,50688	15,07358
Дата начала НР	689	49,5	0,013401	46,87058	52,12367
Дата разрешения НР	1030	73,99	0,011757	71,68979	76,29872
Предпринятые меры	414	29,74	0,012252	27,33997	32,14279
Лекарственная терапия НР	66	14,13	0,01612	10,97321	17,29231
Отмена ЛС – исчезновение НР	194	13,94	0,009283	12,11739	15,75617
НР после повторного назначения ЛС	227	16,31	0,009902	14,36671	18,24824
Другие ЛС	289	20,76	0,010871	18,63074	22,89225

В ходе анализа выявлен достаточно большой разбег доли отсутствующих сведений: от минимальной 1,15% для «Код АТХ» до максимальной 74,0% для «Дата разрешения НР». Это отражает крайнюю неоднородность сведений: практически всегда в извещении присутствуют базовые идентификаторы НР, такие как пол и возраст пациента, производитель ЛП, дата получения сообщения; при этом детали исхода НР ЛП часто отсутствуют (дата окончания терапии и разрешения НР, доза, вызвавшая НР, оценка причинно-следственной связи между приемом ЛП и возникшей НР).

Опираясь на данные статистической обработки данных, можно сказать, что уровень SE в исследовании низкий (0,002-0,016), что говорит о достаточной точности оценок при представленном объеме выборки. ДИ находится в промежутке от 3 до 6%, что подтверждает статистическую надежность результатов. В то же время, для полей с высокой долей пропусков данных ДИ шире, отражая неопределенность для таких видов информации.

Выводы. Проведенный анализ спонтанных сообщений выявил проблему недостаточного объема предоставляемых данных по каждому случаю развития НР в системе фармаконадзора России, прежде всего об исходе возникшей НР. Отсутствие данных о произошедшей НР ЛП снижает возможности специалистов качественно анализировать риски фармакотерапии, что может привести к снижению возможностей своевременного контроля за безопасностью применения ЛП. Полученные сведения подчеркивают необходимость улучшения протоколов сбора данных для повышения эффективности фармаконадзора и безопасной фармакотерапии у пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе пациентов с ОП.

Список литературы

1. Современное состояние проблемы приверженности лечению пациентов с остеопорозом [Электронный ресурс] / А. М. Бейтуллаев [и др.] // Фармация и фармакология. 2024. Т. 12, № 5. С. 350–361. URL: https://doi.org/10.19163/2307-9266-2024-12-5-350-361 (дата обращения: 20.08.2025).

2. Особенности международных и региональных систем фармаконадзора [Электронный ресурс] / К. Н. Корянова [и др.] // Регионология.

2020. Т. 28, № 3. С. 571–597. URL: https://doi.org/10.15507/2413-1407.112.028.202003.571-597 (дата обращения: 22.08.2025).

3. Анализ спонтанных сообщений как «инструмент» фармаконадзора [Электронный ресурс] / Т. С. Литвиненко [и др.] // БИОМЕДИЦИНА. 2022. Т. 18, № 2. С. 40–45. URL: https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-2-40-45 (дата обращения: 23.08.2025).

4. Остеопороз. Клинические рекомендации № 87 [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87_4 (дата обращения: 25.08.2025).

5. Патологические переломы, осложняющие остеопороз. Клинические рекомендации № 614 [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/614_2 (дата обращения: 25.08.2025).

6. Об обращении лекарственных средств : федер. закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ [Электронный ресурс]. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/ (дата обращения: 25.08.2025).

7. Фокина Д. С., Жукова О. В., Хохлов А. Л. Безопасность биологических лекарственных препаратов для лечения наследственных коагулопатий: анализ данных национальной российской базы фармаконадзора [Электронный ресурс] // Безопасность и риск фармакотерапии. 2025. Т. 13, № 2. С. 161–171. URL: https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-2-161-171 (дата обращения: 23.08.2025).

МЕТОД СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ В ФАРМАКОНАДЗОРЕ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ НА ПРИМЕРЕ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

Е.С. Бережная, Е.В. Рашкова
Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. Высокая частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) обусловила создание фармаконадзора, одним из главных инструментов которого является метод спонтанных сообщений. В данной статье представлены актуальные сведения о состоянии проблемы НЛР в Ростовской области на основе проведенного анализа спонтанных сообщений, зарегистрированных в базе данных подсистемы

«Фармаконадзор» с 1 января 2023 по 30 июня 2025 года, а также предложены пути оптимизации системы фармаконадзора в сфере метода спонтанных сообщений.

Ключевые слова: фармаконадзор, анализ спонтанных сообщений, нежелательные лекарственные реакции, безопасность лекарственных средств.

THE METHOD OF SPONTANEOUS REPORTS IN PHARMACOVIGILANCE: THE STATE OF THE PROBLEM IN THE ROSTOV REGION AND WAYS TO SOLVE IT

E.S. Berezhnaya, E.V. Rashkova
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. The high frequency of adverse drug reactions has led to the development of pharmacovigilance, one of the main tools of which is the spontaneous reporting method. This article provides up-to-date information on the state of the problem of adverse drug reactions in the Rostov Region based on an analysis of spontaneous reports registered in «Pharmacovigilance» database from January 1, 2023, to June 30, 2025. The article also suggests ways to optimize the pharmacovigilance system in the field of spontaneous reporting.

Keywords: pharmacovigilance, analysis of spontaneous reports, adverse drug reactions, drug safety.

Введение. С каждым годом возможности фармакотерапии расширяются, возрастает частота применения лекарственных средств (ЛС), в связи с чем, неизбежно увеличивается риск и частота развития НЛР, зачастую обусловливающих вынужденную полипрагмазию. Это, в свою очередь, определяет целесообразность и крайнюю важность проведения постоянного мониторинга безопасности ЛС [3, 8]. Для этого разработано большое число подходов и методик, среди которых особую роль играет метод спонтанных сообщений – главный источник информации системы спонтанной отчётности о НЛР [2].

Реализация мониторинга безопасности ЛС в Российской Федерации осуществляется Росздравнадзором. В 2008 году была создана подсистема «Фармаконадзор» автоматизированной ин-

формационной системы Ростздравнадзора (АИС), позволяющая провести исследования спонтанных сообщений [4].

Данная система фармаконадзора Российской Федерации основана на смешанном характере сбора информации о НЛР: в ее рамках функционирует как централизованный (осуществление передачи информации участниками системы фармаконадзора данных о НЛР в одну централизованную база данных), так и децентрализованный (передача сведений в региональные центры надзора за ЛС с последующей передачей информации в национальный центр) методы мониторинга НЛР [5]. Так, согласно приказу Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 (ред. от 16.07.2020) информация о НЛР от участников системы фармаконадзора в течение строго определённого времени должна поступить через АИС или по электронной почте Росздравнадзора. При этом параллельно информация о НЛР может поступать в центры мониторинга безопасности ЛС, функционирующие в отдельных регионах Российской Федерации, а оттуда ежемесячно через АИС – в отдел фармаконадзора Росздравнадзора. Как видно, смешанный тип фармаконадзора лишен единого механизма подачи и сбора информации о НЛР, снижая тем самым качество информации: происходит потеря информации, дублирование спонтанных сообщений в национальных и региональных центрах, что обусловливает, в том числе, дополнительные трудности и ограничения оценки и анализа информации в сфере безопасности ЛС в целом.

Цель – на основе анализа доступных, в том числе, официальных источников информации оценить современное состояние проблемы НЛР в Ростовской области и предложить пути оптимизации системы фармаконадзора в сфере метода спонтанных сообщений.

Материалы и методы. Выполнен анализ спонтанных сообщений, зарегистрированных в базе данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора с 1 января 2023 по 30 июня 2025 года. Кроме этого, проведен поиск и анализ научных публикаций в базах данных КиберЛенинка и eLibrary за последние 6 лет (за период 2019-2024 гг.) по ключевым словам: фармаконадзор, спонтанные сообщения, нежелательная лекарственная реакция, безопасность фармакотерапии,

pharmacovigilance, spontaneous reports, pharmacotherapy's safety, adverse drug reaction.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы Microsoft Excel 2016. Выполнена описательная статистика (качественные переменные представлены абсолютными (n) и относительными (%) величинами). Сравнение количественных данных осуществлялось посредством U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ спонтанных сообщений установил, что за 2023 год на территории Ростовской области было зарегистрировано 1652 спонтанных сообщения о развитии НЛР, из которых 1325 сообщения касались применения вакцин. В 2024 году данные показатели составили 434 и 40, а за первое полугодие 2025 года – 250 и 41, соответственно. Следует отметить, что за весь анализируемый период времени в большинстве случаев регистрировались НЛР, по критерию серьезности относящиеся к классу «Клинические значимое явление». Более того, 91 сообщение (5,5%) в 2023 году, 92 сообщения (22%) в 2024 году и 48 сообщений (19,2%) за первое полугодие 2025 года свидетельствовали о развитии НЛР, по критерию серьезности относящихся к типу «Угроза жизни». Необходимо подчеркнуть, что увеличение числа столь серьёзных НЛР носило статистически значимый характер ($p < 0,05$).

Ранее, исследования, проведенные в рамках оценки спонтанных сообщений о НЛР в Ростовской области [6, 7], продемонстрировали необходимость в дополнительном контроле при назначении определённых фармакологических групп (в частности, ЛС, влияющих на нервную систему, пищеварительный тракт и метаболизм, дыхательную систему, противоопухолевых ЛС и иммуномодуляторов), а также установили некоторые гендерные и возрастные корреляции и тенденции (например, большинство пациентов с НЛР были женского пола, при этом мужской пол ассоциировался с более сложным типом НЛР и её худшим исходом), что, соответственно, требует должного внимания со стороны медицинского сообщества в осуществлении дальнейшего фармакологического мониторинга.

Несмотря на имеющиеся законодательные основы и предпосылки для широкого функционирования фармаконадзора, на сегодняшний день, данная система не совершенна. На это указывают, в том числе, низкие показатели данных периодически обновляемого отчёта безопасности количества НЛР, полученные методом спонтанных сообщений [9]. Это, в свою очередь, свидетельствует о «недоинформированности» от медицинских и фармацевтических работников сведениями о НЛР, что, возможно, обусловлено равнодушием к проблемам фармаконадзора, нехваткой времени у специалистов, недостаточной мотивированностью и боязнью административной ответственности и/или судебных разбирательств.

Кроме этого, существующие систематические ошибки в методе спонтанных сообщений также основаны на выборочном информировании, более интенсивном информировании о НРЛ новых ЛС и общественном интересе к определённому заболеванию [1]. Эти факторы приводят к «сужению» активного мониторинга и недостаточной его объективности.

Выводы.

1. Посредством анализа базы данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора было установлено, что за 2023 год, 2024 год и первое полугодие 2025 года на территории Ростовской области были зарегистрированы 1652, 434 и 250 спонтанных сообщений о развитии НЛР, соответственно.

2. 91 сообщение (5,5%) в 2023 году, 92 сообщения (22%) в 2024 году и 48 сообщений (19,2%) за первое полугодие 2025 года свидетельствовали о развитии НЛР по критерию серьезности относящихся к типу «Угроза жизни», и данное увеличение числа столь серьезных НЛР носило статистически значимый характер ($p < 0,05$).

3. Для повышения эффективности функционирования фармаконадзора, на наш взгляд, необходимо: проспективный мониторинг с учётом исследований спонтанной отчетности на различном уровне (местном, региональном, федеральном); переход со смешанной системы организации фармаконадзора на центральную систему; повышение мотивации у медицинских работников к активной деятельности в сфере фармако-

надзора; организация круглых столов и форумов с разбором клинических случаев развития НЛР и их медико-экономических аспектов.

Список литературы

1. Некоторые особенности статистического анализа данных спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях / И. Б. Бондарева [и др.] // Качественная клиническая практика. 2024. № 3. С. 40–54.

2. Глаголев С. В., Горелов К. В., Чижова Д. А. Развитие системы фармаконадзора в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. 2019. № 2. С. 72–77.

3. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора / М. В. Журавлева [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. 2019. Т. 7, № 3. С. 109–119.

4. Золотарева Н. Г., Смехова И. Е., Похваленко Е. В. Совершенствование функционирования фармацевтической организации в системе фармаконадзора // Профилактическая медицина. 2024. Т. 27, № 3. С. 14-18.

5. Особенности международных и региональных систем фармаконадзора / К. Н. Корянова [и др.] // Регионология. 2020. Т. 28, № 3. С. 571–597.

6. Фармаконадзор: фокус на анализ спонтанных сообщений / Т. С. Литвиненко [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023. Т. 4, № 1. С. 46–52.

7. Применение методики спонтанной отчетности при оценке безопасности лекарственной терапии: обобщение опыта Ростовской области / Т. С. Литвиненко [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2023. № 3. С. 80–85.

8. Применение системы проблем, связанных с лекарственными препаратами (drug-related problems), на примере группы нестероидных противовоспалительных средств / А. В. Матвеев [и др.] // Фармация и фармакология. 2019. Т. 7, № 4. С. 215–223.

9. Применение метода спонтанных сообщений для оценки безопасности препаратов группы нестероидных противовоспалительных лекарственных средств и парацетамола по данным периодических отчетов / А. В. Матвеев [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. 2022. Т. 10, № 1. С. 65–77.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Е.И. Бусалаева[1, 2], Е.Г. Артемьева[2], Е.О. Некрасова[2], М.Ю. Храмова[2], С.М. Жучкова[1]

[1]Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия;
[2]ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия

Аннотация. Обследовано 100 амбулаторных пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) (средний возраст 68±9,49 лет), взятых методом случайной выборки. Оценивали клинико-анамнестические сведения. У всех имелась гипертония, в 60% случаев в сочетании с ИБС. Большинство пациентов ХСНсФВ имели умеренную (54%) и выраженную (31%) степени одышки. В 40% отмечен отечный синдром. Избыточная масса тела/ожирение у 46%, курили в прошлом 13% (средний стаж курения 26,61±5,66 лет), 10% обследованных продолжает курить, их индекс курящего человека 21,33±0,34 пачка-лет. Досаливает пищу 13%, гиподинамия у 88% обследованных. Достоверных различий в этиологической структуре ХСНсФВ у мужчин и женщин не выявлено. Слабость достоверно более выражена у женщин; табакокурение отмечено только у мужчин.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), этиология, гендерные отличия.

CHRONIC HEART FAILURE WITH THE SAVED EJECTION FRACTION IN OUTPATIENT PATIENTS

E.I. Busalaeva[1, 2], E.G. Artemyeva[2], E.O. Nekrasova[2], M.Y. Khramova[2], S.M. Zhuchkova[1]

[1]I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;
[2]The State Autonomus Institution of the Chuvash Republic Supplementary Vocational Education "Postgraduate Doctors' Training Istitute" of Health Care Ministry of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia

Abstract. 100 outpatient patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHF) were examined (mean age 68±9,49 years), taken by random sampling. Clinical and anamnestic information was evaluated. All had hypertension, in 60% of cases combined with coronary artery disease. The majority of patients with CHF had moderate (54%) and

severe (31%) degrees of dyspnea. Edematous syndrome was noted in 40%. 46% are overweight/obese, 13% have smoked in the past (average smoking experience is 26,61±5,66 years), 10% of the surveyed continue to smoke, their smoking index is 21,33±0,34 pack-years. 13% of the surveyed have salty food, and 88% have physical inactivity. There were no significant differences in the etiological structure of CHF in men and women. Weakness is significantly more pronounced in women; smoking is noted only in men.

Keywords: chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHF), etiology, gender differences.

Введение. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) это состояние, при котором сердце нормально сокращается (фракция выброса >50%), но плохо расслабляется и не наполняется кровью адекватно, т.е. проблема не в «насосе», а в «жестком сосуде». На долю ХСНсФВ приходится более 50% всех случаев сердечной недостаточности [3]. Основными причинами формирования ХСНсФВ в России являются: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий [3]. Эпидемиология и этиология ХСНсФВ отличаются от систолической сердечной недостаточности. Как правило, пациенты с ХСНсФВ старше, среди них больше женщин и лиц с ожирением [1, 2]

Цель: изучить этиологическую структуру? Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) особенности у амбулаторных пациентов с ХСНсФВ, выявить их различия у мужчин и женщин.

Материалы и методы. Всего обследовано 100 амбулаторных пациентов, отобранных по методу случайной выборки. Оценивали антропометрические параметры, анализировали данные анамнеза, обращая внимание на наличие у пациента АГ, ИБС, сахарного диабета, фибрилляции предсердий, перенесенного инфаркта и/или инсульта, атеросклероза периферических артерий. Все сведения подтверждались объективными обследованиями. Для объективизации одышки, слабости, отечного синдрома использовали бальную оценку. Появление одышки при быстрой ходьбе соответствовало 1-й степени, при спокойной ходьбе – второй, необходимость сделать остановку или появление одышки при одевании – третьей степени, а одышку при малейшей нагрузке или в покое – 4-й степени. Слабость классифи-

цировали по четырехбалльной шкале:1 – минимальная и 4 балла – максимальная степень.

Функциональный класс ХСН определяли по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) [3]. Кроме того анализировали результаты лабораторных и инструментальных исследований, объем проводимой терапии.

Результаты и обсуждение. Возраст обследованных пациентов составил 68±9,49 лет (50-88 лет). У каждого пациента имелась АГ и в 60% случаев она сочеталась с ИБС, что соответствует данным литературы [3]. Стенокардия высоких функциональных классов документирована у 51% обследованных, у 14% - постинфарктый кардиосклероз, в 10% имелся сахарный диабет. Приобретенные пороки как причина ХСН выявлены у 2% обследованных.

Подавляющее большинство анализируемых пациентов имели II (33%) и III (42%) функциональные классы ХСН.

Слабость является одним из самых ранних симптомов ХСН. Слабость, оцениваемую в 2 балла, отмечали 48%, в 3 балла – 40% пациентов. Большинство пациентов имели умеренную (54%) и выраженную (31%) степени одышки. У 40% пациентов имелся отечный синдром, в большинстве случаев в виде отеков нижних конечностей, но в 6% случаев он был более выраженным и имелись признаки застоя жидкости в полостях.

Из факторов кардиоваскулярного риска стоит отметить избыточную массу тела или ожирение у 46%, курили в прошлом 13% обследованных, средний стаж курения составил 26,61±5,66 лет. 10% обследованных продолжает курить, у них индекс курящего человека составляет 21,33±0,34 пачка-лет. Досаливает пищу 13% обследованных, 88% обследованных ведут малоподвижный образ жизни.

Нами не выявлено достоверных различий по этиологической структуре ХСНсФВ у мужчин и женщин, но отмечено, что фибрилляция предсердий чаще документирована у мужчин, а стенокардия у женщин. Клинические проявления ХСН так же не имели достоверных отличий за исключением слабости, которая достоверно была более выраженной у женщин. Так же все курящие пациенты были мужчинами.

Выводы. АГ – основное заболевание, приводящее к ХСНсФВ, в 60% она сочетается с различными формами ИБС.

Другие коморбидные состояния (ожирение, сахарный диабет, а у мужчин дополнительно – табакокурение) и особенности образа жизни (гиподинамия, избыточное употребление поваренной соли) способствуют росту распространенности ХСНсФВ.

Достоверных различий в этиологической структуре ХСНсФВ у мужчин и женщин не выявлено. Факт табакокурения отмечен только у мужчин.

Список литературы

1. Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ [Электронный ресурс] // Кардиология. 2023. Т. 63, № 3. С. 3–12. URL: https://doi.org/10.18087/cardio.2023.3.n2376 (дата обращения: 18.08.2025).

2. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН [Электронный ресурс] / Д.С. Поляков [и др.] // Кардиология. 2021. Т. 61, № 4. С. 4–14. URL: https://doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628 (дата обращения: 20.08.2025).

3. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации, 2024 [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/156_2 (дата обращения: 18.08.2025).

ВОЗМОЖНОСТИ МИНИМИЗАЦИИ РИСКА БИЛИАРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БЫСТРОМ СНИЖЕНИИ МАССЫ ТЕЛА

Е.И. Бусалаева[1, 2], В.С. Балтримас[1], А.С. Иванова[1], С.М. Жучкова[1]

[1]Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия;

[2]ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия

Аннотация. Представлен краткий обзор данных литературы о риске развития холелитиаза у пациентов с быстрым снижением массы тела и возможностях его профилактики. Кроме того, проведен ретроспективный анализ данных 11 пациентов, у которых прослеживалась причинно-следственная связь между быстрым снижением массы тела и возникшей потребностью в проведении холецистэктомии. Быстрое сни-

жение веса (>1,5 кг/неделю) любым методом (бариатрическая хирургия, низкокалорийные диеты, применение агонистов GLP-1) значительно повышает риск холелитиаза, патогенез которого обусловлен литогенностью желчи и снижением моторики желчного пузыря. Клинические наблюдения 11 пациентов выявили общие черты: эмоциогенный тип пищевого поведения, «йо-йо» эффект, недостаточное потребление жидкости и отсутствие профилактики урсодезоксихолевой кислотой. Превентивное назначение урсодезоксихолевой кислоты на период активного снижения веса является высокоэффективной мерой профилактики холелитиаза. Приводится описание клинического случая.

Ключевые слова: ожирение, быстрое снижение массы тела, холелитиаз, урсодезоксихолевая кислота, клинический случай.

THE POSSIBILITIES OF MINIMIZING THE RISK OF BILIARY COMPLICATIONS WITH RAPID WEIGHT LOSS

E.I. Busalaeva[1, 2], V.S. Baltrimas[1], A.S. Ivanova[1], S.M. Zhuchkova[1]
[1]I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;
[2]The State Autonomus Institution of the Chuvash Republic Supplementary Vocational Education "Postgraduate Doctors' Training Istitute" of Health Care Ministry of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia

Abstract. A brief review of the literature data on the risk of developing body cholelithiasis in patients with rapid weight loss and the possibilities of its prevention is presented. In addition, a retrospective analysis of the data of 11 patients was carried out, in which a causal relationship was traced between rapid weight loss and the need for cholecystectomy cases. Rapid weight loss (>1.5 kg/week) by any method (bariatric surgery, low-calorie diets, the use of GLP-1 agonists) significantly increases the risk of cholelithiasis, the pathogenesis of which is due to bile lithogenicity and decreased gallbladder motility. Clinical observations of 11 patients revealed common features: emotionogenic type of eating behavior, "yo-yo" effect, insufficient fluid intake and lack of ursodeoxycholic acid prophylaxis. Preventive administration of UDCA for the period of active weight loss is a highly effective measure for the prevention of cholelithiasis and should be the standard of management for such patients. A clinical case is described.

Keywords: obesity, rapid weight loss, cholelithiasis, ursodeoxycholic acid, clinical case.

Введение. Ожирение – актуальная проблема современной медицины. Оно является фактором риска развития сахарного диабета, кардиоваскулярной патологии, заболеваний органов

пищеварения, злокачественных новообразований и ряда других заболеваний и состояний [5].

Лечебная тактика при ожирении должна быть комплексной и включать в себя немедикаментозые подходы (поведенческая терапия, диетические рекомендации, расширение физической активности), фармакологические средства с учетом индивидуальных особенностей пациента, а в ряде случаев и хирургическое лечение. Бариатрическая хирургия - самый радикальный из доступных методов. Средняя потеря веса после успешной бариатрической операции составляет примерно 33% от исходной массы тела, а также приводит к улучшению или устранению сопутствующих заболеваний, связанных с лишним весом [12, 13].

Однако неоправданно быстрое снижение массы тела чревато осложнениями, в частности, со стороны билиарного тракта. Отмечено, что у 9–12% пациентов в первые пять лет после бариатрических операций возникает одно или несколько нежелательных явлений [9]. Одним из наиболее распространенных осложнений является холелитиаз.

Цель: провести анализ данных литературы о развитии холелитиаза и возможности его профилактики у пациентов с быстрым снижением массы тела, сопоставив их с собственными клиническими наблюдениями.

Материалы и методы. Изучены научные публикации по данному направлению. Кроме того, за период с 1.01.2024 по 1.09.2025 г.г. проведен анализ медицинской документации пациентов перенесших холецистэктомию, обратившихся к гастроэнтерологу, всего 50 человек, средний возраст 53,2±5,6 лет. Из них 45 женщин и 5 мужчин. Отобрано 11 пациентов (10 женщин и 1 мужчина), у которых прослеживалась причинно-следственная связь между резким снижением массы тела и возникшей потребностью в проведении холецистэктомии.

Результаты и обсуждение. В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями рациональным является снижение массы тела на 5-10% за 3–6 месяцев терапии и удержание результата в течение года. В отдельных случаях, в частности, когда индекс массы тела превышает 35 кг/м^2 при наличии коморбидных заболеваний допускается более значимая потерю массы тела (15-20% и более) [2].

При резком снижении веса формируются ряд взаимосвязанных патологических процессов со стороны билиарного тракта. Нарушается состав желчи, она становится литогенной за счет увеличения секреции холестерина в желчь при одновременном снижении уровня желчных кислот и фосфолипидов. При уменьшении объема потребляемой пищи, исключения из рациона жиров снижается моторика желчного пузыря и выработка холецистокинина. Немаловажную роль играет гиперсимпатикотония, а у женщин и колебания эстрагенов. К этому добавляются повышенная секреция кальция и муцина, а также нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот. При бариатрических вмешательствах имеет дополнительное значение травматизация блуждающего нерва, что еще больше снижает моторику билиарного тракта [11].

Риск развития симптомного холелитиаза после бариатрической операции составляет 8,2%, что в три раза выше, чем в популяции: у 3–22% пациентов конкременты формируются в течение первых 12, а у 8–30% – в течение 24 месяцев после операции [11]. В итоге, от 4,7% до 12% пациентов нуждаются в холецистэктомии в период активной потери веса, в т.ч. и в экстренном порядке. В классическом проспективное исследовании эти цифры были еще более высокими: показано, что в 36% в первые 4 месяца после операции сформировались камни в желчном пузыре, особенно высок риск холелитиаза в первые месяцы быстрой потери веса [8].

Существенно повышает вероятность камнеобразования сахарный диабет 2 типа (8,3% против 3,6% у лиц без диабета), а также исходное наличие билиарной боли, бессимптомного камненосительства.

Риск существует и при консервативных методах быстрого похудения. Фармакологическое сопровождение процесса снижения массы тела так же требует взвешенного подхода: лекарственные препараты, включенные в клинические рекомендации, должны использоваться в качестве дополнения к низкокалорийной диете, физической активности, поведенческой терапии [2].

В литературе приводятся данные о риске развития холелитиаза, приступов острого калькулезного холецистита на фоне быстрого снижения массы тела при использовании фармаколо-

гических средств. В публикации P. Rodriguez, T. Gluckman (JAMA Internal Medicine, 2022) приводят данные о повышенном риске образования камней в желчном пузыре и острого заболевания желчного пузыря у потребителей симаглутида по сравнению с плацебо, отмечая, что риск проблем с желчным пузырем повышался при более высоких дозах и более длительного периода введения препарата. Не вызывает сомнения, что ожирение само по себе является фактором риска формирования желчекаменной болезни. Однако при очень низкокалорийных диетах (<800 ккал/день) так же возрастает риск образования конкрементов желчного пузыря. Кроме того, скорость потери веса является более важным фактором, чем конечная степень похудения. В обзоре J. E. Everhart (1993) суммированы данные связывающие как ожирение, так и быструю потерю веса с риском холелитиаза. Автор подчеркивает, что риск камнеобразования возрастает при скорости потери веса более 1,5 кг/неделю [7]. А в классическом проспективном когортном исследование Nurses' Health Study показано, что циклы похудения и набора веса (так называемые йо-йо диеты) также являются независимым фактором риска холецистэктомии [10].

Таким образом, быстрое снижение массы тела любым методом может приводить к патологии билиарного тракта, особенно ярко это проявляется при бариатрической хирургии. Для профилактики холелитиаза у пациентов в период снижения массы тела, особенно при бариатрических операциях, предложено использовать урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), которая обладает широким спектром действия, в частности, снижает литогенность желчи. Еще в 1995 в двойном слепом плацебо-кнтролируемом исследовании было показана возможность эффективно профилактировать случаи образования камней в желчном пузыре у пациентов после бариатрических операций с 32% до 2% при назначении УДХК [4]. Прием УДХК рекомендуется начинать сразу после операции и продолжать в течение 6 месяцев (или до достижения стабильного веса). В последующем многочисленные публикации подтверждали данный постулат. Современные руководства, включая рекомендации Американского общества метаболической и бариатрической хирургии (ASMBS), поддерживают эту практику [6].

Иванов Ю.В., соавт. (2021) отмечают, что прием УДХК в дозе 500 мг/сут в течение первого года после бариатрической операции значительно снижает вероятность развития холелитиаза de novo, и предлагают включить медикаментозную профилактику желчнокаменной болезни в стандарт ведения пациентов бариатрического профиля [3].

В актуальной версии Российских клинических рекомендаций «Желчекаменная болезнь» также подчеркивается необходимость назначение УДХК всем пациентам, перенесшим бариатрическое хирургическое вмешательство и/или соблюдающим низкокалорийную диету (≤800 ккал/сутки) с низким содержанием жиров до стабилизации массы тела с целью профилактики образования холестериновых желчных камней Продолжительность приема УДХК составляет от 3 до 12 месяцев, в зависимости от темпов похудания и по усмотрению врача. Такая тактика позволит снизить риск как бессимптомного, так и клинически манифестного холелитиаза [1].

Суммируя данные обследованных нами 11 пациентов, у которых прослеживалась причинно-следственная связь между резким снижением массы тела и возникшей необходимостью в проведении холецистэктомии, можно отметить следующие общие моменты.

- У всех пациентов отмечался эмоциогенный тип нарушения пищевого поведения.
- В анамнезе были неоднократные предыдущие попытки снижения массы тела с последующим повторным набором веса (йо-йо эффект).
- Недостаточное потребление жидкости в период активного снижения массы тела.
- Редукционные диеты с резким ограничением жиров (выбранные пациентами самостоятельно).
- Отсутствие приема УДХК в период быстрого снижения веса.

В качестве иллюстрации приводим одно из клинических наблюдений.

Пациентка К, .42 года. В течение последних 6 лет страдает морбидным ожирением с индексом массы тела 43,2 кг/м^2. Набор веса постепенный, тип пищевого поведения эмоциогенный. Неоднократные попытки самостоятельного снижения веса различ-

ными методами давали незначительный и нестойкий результат. После консультации эндокринолога с целью снижения массы тела начато применение симаглутида параллельно с изменением рациона питания и уменьшения суточного калоража. Через 6 месяцев терапии масса тела уменьшилась на 25 кг, что составило 20% от исходной. Однако стали периодически беспокоить дискомфорт и тяжесть в правом подреберье. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) помимо признаков имеющегося ранее стеатоза печени, в желчном пузыре выявлены множественные (12-14) подвижные конкременты до 8 мм в диаметре с четкой акустической тенью, признаки билиарного сладжа, которые сформировались в течение последнего полугода. Осмотрена гастроэнтерологом, для профилактики дальнейшего камнеобразования и с целью разрешения билиарного сладжа рекомендован прием УДХК, введение симаглутида решено продолжить с соблюдением гипокалорийной диеты и достаточным объемом потребляемой жидкости (выяснилось, что пациентка употребляла менее 1 литра жидкости в сутки). Однако, несмотря на проведенную коррекцию терапии сопровождения через 1,5 месяца развился приступ билиарной колики, проведена экстренная холецистэктомия.

В данном случае назначение УДХК уже не оказало существенного влияния на исход холелитаза. Ее необходимо было назначить с первых дней приема симаглутида, в таком случае высока вероятность предотвращения этого нежелательного явления. Имело значение и достаточно быстрое снижение массы тела, несоблюдение питьевого режима, позднее назначение УДХК.

Выводы

1. Быстрое снижение массы тела, независимо от метода (бариатрическая хирургия, низкокалорийные диеты, фармакотерапия), является значимым независимым фактором риска развития холелитиаза, требующего в 4,7–12% случаев холецистэктомии.

2. Патогенез камнеобразования связан с комплексом нарушений: повышением литогенности желчи, снижением моторики желчного пузыря, нарушением энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Дополнительными факторами риска являются женский пол, сахарный диабет 2 типа и циклы «йо-йо» диет.

3. Наиболее эффективным методом профилактики холелитиаза является превентивное назначение УДХК в дозе 500 мг/сутки, начиная с момента инициации быстрого снижения веса и продолжая в течение 3–12 месяцев до стабилизации массы тела.

4. Собственные клинические наблюдения подтверждают, что отсутствие профилактического приема УДХК, несоблюдение питьевого режима и резкое ограничение жиров в диете являются ключевыми факторами, способствующими манифестации холелитиаза и необходимости последующей холецистэктомии.

5. Профилактика холелитиаза с помощью УДХК должна быть обязательным компонентом комплексной программы ведения пациентов с ожирением, направленной на значительное снижение массы тела, что отражено в современных клинических рекомендациях.

Список литературы

1. Желчекаменная болезнь. Клинические рекомендации. 2024 [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/877_1 (дата обращения: 18.08.2025).

2. Ожирение. Клинические рекомендации. 2024 [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/28_3 (дата обращения: 20.08.2025).

3. Профилактика развития желчнокаменной болезни после бариатрических операций препаратами урсодезоксихолевой кислоты [Электронный ресурс] / Ю. В. Иванов [и др.] // Клиническая практика. 2021. Т. 12, № 2. С. 54–59. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-razvitiya-zhelchnokamennoy-bolezni-posle-bariatricheskih-operatsiy-preparatami-ursodezoksiholevoy-kisloty (дата обращения: 18.08.2025).

4. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss [Электронный ресурс] / H. J. Sugerman [et al.] // Am J Surg. 1995. Vol. 169, № 1. PP. 91–96. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7818005/ (дата обращения: 22.08.2025).

5. Body mass index and risk of cardiovascular disease, cancer and all-cause mortality [Электронный ресурс] / P. T. Katzmarzyk [et al.] // Can J Public Health. 2012. Vol. 103, № 2. PP. 147–151. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22530540/ (дата обращения: 23.08.2025).

6. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric

procedures. Surgery for Obesity and Related Diseases. (Официальные руководства ASMBS) [Электронный ресурс] / J. I. Mechanick et al. // Endocr Pract. 2019. Vol. 25, № 12. PP. 1346–1359. URL: https://www.researchgate.net/publication/337027929_Clinical_Practice_Guidelines_For_The_Perioperative_Nutrition_Metabolic_and_Nonsurgical_Support_of_Patients_Undergoing_Bariatric_Procedures_-_2019_Update_Cosponsored_By_American_Association_of_Clinical (дата обращения: 20.08.2025).

7. Everhart J. E. Contribution of obesity and weight loss to gallstone disease [Электронный ресурс] // Ann Intern Med. 1993. Vol. 119, № 10. PP. 1029–1035. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8214980/ (дата обращения: 25.08.2025).

8. Gallstone formation after rapid weight loss: a prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity [Электронный ресурс] / M. L. Shiffman [et al.] // Gastroenterology. 1995. Vol. 109, № 2. PP. 582–585. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1858735/ (дата обращения: 28.08.2025).

9. Interventions and Operations 5 Years After Bariatric Surgery in a Cohort From the US National Patient-Centered Clinical Research Network Bariatric Study [Электронный ресурс] / A. Courcoulas [et al.] // JAMA Surg. 2020. Vol. 155, № 3. PP. 194–204. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31940024/ (дата обращения: 23.08.2025).

10. Long-term weight patterns and risk for cholecystectomy in women / [Электронный ресурс] / S. Syngal [et al.] // Annals of Internal Medicine. 199. Vol. 130, № 6. PP. 471–477. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10075614/ (дата обращения: 25.08.2025).

11. Risk and Prophylactic Management of Gallstone Disease in Bariatric Surgery: a Systematic Review and A Bayesian meta-analysis [Электронный ресурс] / F. Amorim-Cruz [et al.] // J Gastrointest Surg. 2023. Vol. 27, № 2. PP. 433–448. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36627465/ (дата обращения: 22.08.2025).

12. Shubeck S., Dimick J. B., Telem D. A. Long-term Outcomes Following Bariatric Surgery [Электронный ресурс]// JAMA. 2018. Vol. 319, № 3. PP. 302–303. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29340664/ (дата обращения: 22.08.2025).

13. Weight recidivism after Roux-en-Y gastric bypass surgery: an 11-year experience in a multiethnic medical center [Электронный ресурс] / D. D. Thomas [et al.] // Obesity (Silver Spring). 2019. Vol. 27. № 2. PP. 217–225. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30421862/ (дата обращения: 22.08.2025).

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ЛИЦ ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Е.И. Бусалаева[1, 2], С.М. Жучкова[1,3], А.А. Степанова[1], А.П. Смирнова[1], Р.Р. Абдуллин[1], А.А. Вазанов[1, 3]
[1]Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия;
[2]ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей», Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия;
[3]БУ «Республиканский клинической онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия

Аннотация. В статье представлены краткие результаты анализа медицинской документации стационарных пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) в возрасте от 18 до 45 лет, получавших лечение в стационарных условиях Республиканского онкологического диспансера в 2019 и 2024 гг. Описано влияние наиболее часто применяемых схем цитотоксической терапии распространенных ЗНО в Чувашской Республике на гонадотоксичность.

Ключевые слова: фертильный возраст, онкология, химиотерапия, гонадотоксичность.

ANTITUMOR CYTOTOXIC THERAPY IN INDIVIDUALS OF FERTILE AGE

E.I. Busalaeva[1, 2], S.M. Zhuchkova[1, 3], A.A. Stepanova[1], A.P. Smirnova[1], R.R. Abdullin[1], A.A. Vazanov[1, 3]
[1]I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;
[2]The State Autonomus Institution of the Chuvash Republic Supplementary Vocational Education "Postgraduate Doctors' Training Istitute" of Health Care Ministry of the Chuvash Republic, Cheboksary, Russia;
[3]Respublikanskij klinicheskij onkologicheskij dispanser, Cheboksary, Russia

Abstract. The article presents a summary of the results of an analysis of the medical records of inpatients with malignant neoplasms (MN) aged 18 to 45 years who received inpatient treatment at the Republican Oncology Dispensary in 2019 and 2024. The impact of the most com-

monly used cytotoxic therapy regimens for common MNs in the Chuvash Republic on gonadotoxicity is described.
Keywords: fertility, oncology, chemotherapy, gonadotoxicity.

Введение. Вопрос о сохранении репродуктивного здоровья при онкологических заболеваниях с каждым годом становится всё более актуальным [2, 3]. Проведение противоопухолевой лекарственной терапии в различной степени отражается на репродуктивной функции пациентов [5]. С точки зрения негативного влияния на мужскую и женскую фертильность химиотерапевтические препараты обладают «высоким или средним риском» (алкилирующие агенты, препараты платины, противоопухолевые антибиотики и антиметаболиты, такие как цитарабин) или «низким риском» (антиметаболиты, такие как метотрексат; противоопухолевые антибиотики, такие как этопозид) [4].

Цель. Провести анализ использования противоопухолевых схем лечения ЗНО с учетом их гонадотоксичности среди лиц 18–45 лет, находившихся на стационарном лечении в онкологическом диспансере Чувашской Республики.

Материалы и методы. На базе Республиканского клинического онкологического диспансера (РКОД) Чувашской Республики проведен анализ медицинской документации лиц с ЗНО фертильного возраста (18-45 лет), находившихся на стационарном лечении в 2019 и 2024 годах. В исследование не включались пациенты с гемобластозами, которые не проходят лечение в РКОД.

Результаты и обсуждение. Всего проанализировано 718 стационарных случаев выписанных пациентов (357 за 2019 и 359 за 2024 год).

За пятилетний период число лиц 18–45 лет, получающих стационарное лечение в РКОД Чувашской Республики осталось практически неизменным (357 случаев в 2019 г. *vs* 359 в 2024 г. Рак молочной железы (РМЖ) лидирует среди фертильных женщин как в Российской Федерации, так и в Чувашской Республике (22% ЗНО среди женщин) [1]. Рак шейки матки в общероссийской структуре ЗНО занимает 6–7-е место (4,5%) [1], однако в Чувашской Республике в группе женщин 18–45 лет он на втором месте (после РМЖ). У мужчин рак яичка (семиномы и др.) присутствует среди частых опухолей

у молодых (11 случаев в 2019 г., 6 – в 2024 г.), тогда как в целом по РФ его удельный вес невелик и данная локализация ЗНО не входит в топ-10 по РФ.

Проведение противоопухолевой терапии у пациентов фертильного возраста осуществляется в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Повреждение гонадного резерва происходит преимущественно за счёт прямого цитотоксического воздействия на клетки фолликулярного аппарата яичников или сперматогонии яичек, а также за счёт нарушения сосудистой сети и эндокринной регуляции [2, 3].

Циклофосфамид, широко используемый в лечении РМЖ, является одним из наиболее гонадотоксичных агентов. Этот препарат повреждает примордиальные фолликулы яичников, приводя к преждевременной недостаточности яичников у 50–80% молодых пациенток, особенно при высокодозной терапии [1]. Производные платины (цисплатин и карбоплатин), применяемые при раке яичников, шейки матки и колоректальном раке, характеризуются выраженной гонадотоксичностью, индуцируя апоптоз клеток гранулёзы и ооцитов у женщин, а также вызывая стойкую азооспермию у мужчин [2, 5].

При лечении рака яичка у мужчин используются схемы на основе цисплатина (например, BEP – блеомицин, этопозид, цисплатин), приводящие к необратимому поражению клеток сперматогенного эпителия. После 2–3 циклов терапии цисплатином азооспермия отмечается более чем у 50–70% пациентов мужского пола [5].

При лечении рака шейки и тела матки цисплатин остаётся базовым радиосенсибилизатором, он индуцирует гибель ооцитов через образование межнитевых ДНК-сшивок, что коррелирует с частотой преждевременной овариальной недостаточности до 58 % у пациенток моложе 40 лет [4].

Выводы. Химиотерапия на основе алкилирующих агентов и препаратов платины значительно повышает риск бесплодия. Важен индивидуальный подход к лечению пациентов ЗНО фертильного возраста с учётом сохранения их репродуктивного потенциала.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна [и др.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.

2. Сохранение женской фертильности при онкологических заболеваниях / Э. В. Вартанян [и др.] // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26, № 4. С. 68–76.

3. Сохранение фертильности онкологических больных : учеб. пособие для обучающихся в системе высш. и доп. проф. образования / О. Е. Лавринович [и др.]. СПб. : НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, 2022. 78 с.

4. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting / M. Lambertini [et al.] // BMC Med. 2016. Vol. 14. P. 1. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26728489/ (дата обращения: 18.08.2025).

5. Donnez J., Kim S. S. Fertility preservation. Principles and practice. Cambridge, United Kingdom ; New York, NY : Cambridge University Press, 2021. 20 p.

ИНДОЦИАНИН ЗЕЛЕНЫЙ В ОНКОЛОГИИ. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ. ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

Г.А. Громова[1], К.С. Игнатьев[1], К.В. Чекалин[1], В.Д. Чекалюк[1], М.Л. Харитонов[1], С.В. Новожилов[1], С.О. Скляров[1], Л.А. Лыжнюк[1], О.Х. Омаров[1], Б.Н. Одинцов[1], П.И. Ковчур[2]

[1]ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер», Петрозаводск, Россия;
[2]Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

Аннотация. Индоцианин зелёный (ICG) – флуоресцентный краситель, одобренный FDA ещё в 1959 году, в последнее десятилетие получил новое применение в онкологии. Благодаря своим уникальным оптическим свойствам и безопасности профиля, он стал важным инструментом в хирургии для анатомической ориентации, визуализации опухолей и навигации во время операций.

Ключевые слова: индоцианин зелёный, ICG, индоцианин зелёный в онкологии, ICG-флуоресцентная навигация, безопасная хирур-

гия, безопасность фармакотерапии, off-label применение, лекарственные ошибки, побочные эффекты.

INDOCYANINE GREEN IN ONCOLOGY. EXPERIENCE OF APPLICATION. PROBLEMS AND PROSPECTS OF USE

G.A. Gromova[1], K.S. Ignatiev[1], K.V. Chekalin[1], V.D. Chekalyuk[1], M.L. Kharitonov[1], S.V. Novozhilov[1], S.O. Sklyarov[1], L.A. Lyzhnyuk[1], O.Kh. Omarov[1], B.N. Odintsov[1], P.I. Kovchur[2]

[1]State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia "Republican Oncology Dispensary", Petrozavodsk, Russia;
[2]Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Abstract. Indocyanine green (ICG), a fluorescent dye approved by the FDA back in 1959, has found new applications in oncology in the last decade. Due to its unique optical properties and safety profile, it has become an important tool in surgery for anatomical orientation, tumor visualization, and intraoperative navigation.

Keywords: indocyanine green, ICG, indocyanine green in oncology, ICG fluorescence navigation, safe surgery, safety of pharmacotherapy, off-label use, drug errors, side effects.

Введение. ICG-флуоресцентная навигация в хирургии – функциональная помощь в анатомической ориентации. В хирургии персонифицированный подход обосновывается на тщательном анализе индивидуальных особенностей анатомии. ICG-флуоресцентная технология предоставляет возможности для оценки сосудистой анатомии, кровоснабжения органов и тканей, анатомии лимфатической системы и других органов и систем. Анатомическая навигация становится важным компонентом системы безопасности в хирургии. Концепция «безопасной хирургии» определяет важность разработки и внедрения навигационных систем, а именно метода ICG-флуоресцентная навигации [10].

Цель: отобразить особенности применения контраста индоцианина зелёного в онкологической практике, демонстрация опыта и безопасности применения.

Индоцианин зеленый (код АХТ- V04CX, не ЖНВЛП) [1]: стерильный водорастворимый препарат, имеющий максимум

поглощения в ближневолновой инфракрасной области спектра (830 нм). После внутривенного введения индоцианин связывается с внутрисосудистыми белками плазмы и распределяется по кровотоку. В инфракрасном свете препарат флуоресцирует и позволяет определить в реальном свете перфузию визуализируемых участков. Индоцианин зеленый не разрушается в печени, имеет короткое время полувыведения – 2,5-3 минуты и выводится с желчью. Форма выпуска: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, флакон, 25 мг) [11].

Обладает уникальным свойством - механизмом накопления в опухолях: эффект EPR (Enhanced Permeability and Retention) – за счет повышенной проницаемости сосудов опухоли. Побочные эффекты при примени ICG крайне редки (<0.1%). Возможно развитие аллергических реакций, изменение цвета кожи (временное), артефакты при измерении сатурации. Противопоказания к применению: гиперчувствительность к йоду, тяжелая печеночная недостаточность, беременность (категория С).

Особенностями применения контраста являются [11]:

- отсутствие возможности хранения разведенного индоцианина, максимальное количество существования разведенной формы – 6 часов, по истечении времени препарат теряет свои свойства (эффективность свечения) и подлежит утилизации;
- не рекомендуется превышать дозу препарат более 5 мг/кг;
- с учетом анамнеза пациента препарат не рекомендован пациентам с непереносимостью йода (непереносимость йода должна быть доказана).

Метод по своим диагностическим характеристикам безопасен и идеален, может применяться в самостоятельном варианте, вероятно, скоро вытеснит радионуклидный метод. Очевидным преимуществом флуоресцентного метода является отсутствие лучевой нагрузки на пациента и персонал [3].

Разработанных и действующих в рамках законодательства РФ клинических рекомендаций и достоверных данных в пользу обязательного использования методики нет. Количество исследований с препаратом небольшое, но расширяющийся и нарабатываемый опыт практического применения, отраженный в статьях и монографиях, свидетельствует об успешном применении контраста на все области оперативного вмешательства.

Основные области применения в онкологии:

1. Интраоперационная навигация при различных опухолях. При раке молочной железы в 92% случаев выявление сторожевых лимфатических узлов, соответственно снижение частоты послеоперационных осложнений (лимфедемы). При оперативном лечении колоректального рака в 85% случаев точность определения границ, соответственно уменьшение положительных краев резекции. При хирургическом лечении опухолей печени при использовании ICG 95% очагов контрастируются препаратом и тем самым улучшают исход хирургического лечения (радикальность операции).

2. Оценка перфузии тканей. ICG используется в реконструктивной хирургии с целью мониторинга жизнеспособности лоскутов. Также есть наработки применения ICG для контроля распределения препаратов при гипертермической интраперитонеальной химиотерапии (HIPEC).

3. Фотодинамическая терапия в комбинации с лазерными системами (экспериментальные методики) и для поверхностных опухолей кожи и слизистых.

Индоцианин зеленый, показавший себя в онкологии как диагностический лекарственный препарат, заявлен к использованию с целью поиска путей лимфооттока от опухоли, оценки состоятельности кишечных анастомозов и прочих областей, но в инструкции указанные показания не отображены. Соответственно, использование лекарственного препарата в рамках off-lable. В связи с этим возникают трудности применения в виде дополнительных действий: информирование пациента о предстоящем виде лечения с использованием контрастного вещества индоцианин зеленый, обязательно получение информированного согласия пациента, оформление Протокола Врачебной комиссии на использование интраоперационно у пациента контрастного вещества индоцианин зеленый (категория off-lable), ведение реестра пациентов.

Результаты мета-анализа клинических исследований демонстрируют эффективность контрастного вещества индоцианин зеленый в увеличении выявления сторожевых узлов на 27%, снижении частоты R1 резекций на 35%, уменьшении продолжительности операции на 15-20%.

Таблица 1. Клинические исследования ICG

Направление исследования	Исследование	Дизайн	Результат	Частота аллергических реакций
Фундаментальные исследования механизмов накопления	Работа Alander et al. (2012)	Систематический обзор фармакокинетики ICG	Установлен оптимальный временной интервал для визуализации: 5-30 мин после введения	
Фундаментальные исследования механизмов накопления	Исследование Sekijima et al. (2014)	Анализ механизма EPR (Enhanced Permeability and Retention). Флуоресцентная микроскопия на моделях рака молочной железы у мышей	Доказано избирательное накопление ICG в опухолях с повышенной проницаемостью сосудов (до 8 раз выше, чем в нормальных тканях)	
Рак молочной железы	Исследование FILS (2016, многоцентровое, n=1,098)	Сравнение ICG и радиоизотопного метода для выявления сторожевых узлов	Чувствительность: 94,3% vs 96,1% у радиоизотопов	0,2%
Рак молочной железы	Исследование в НМИЦ онкологии им. Блохина (2020, n=247)	Применение ICG при непальпируемых опухолях	Точность маркировки: 98,7%	
Колоректальный рак	PILLAR II (2015, RCT, n=150)	Оценка ICG для визуализации перфузии анастомозов	Снижение частоты несостоятельности швов с 15% до 4%	
Колоректальный рак	Японское исследование (2018, n=320)	Обнаружение метастазов в печени <5 мм	Чувствительность: 89% vs 65% у стандартного УЗИ	
Опухоли головы и шеи	Исследование в РОНЦ (2019, n=85)	Визуализация опухолей ротоглотки	Увеличение радикальности резекции на 27%	

Направление исследования	Исследование	Дизайн	Результат	Частота аллергических реакций
Регистр "Флуороскан"	Российские клинические исследования (2020-2023, 15 центров)	Накоплено >2,000 случаев применения ICG	Среднее время визуализации: 18±5 мин	Частота осложнений: 0,3%
Российские клинические исследования	Многоцентровое исследование по раку желудка (2022, n=417)	Сравнение ICG и стандартной техники	Уменьшение положительных краев резекции с 12% до 5%	
Российские исследования off-label применения	РОНЦ им. Блохина (2023, n=417)	Оценка маркировки сторожевых узлов при меланоме (off-label)	Чувствительность 89% vs 94% у радиоизотопов. Снижение стоимости процедуры на 40%	
Российские исследования off-label применения	НИИ онкологии Томск (2022)	Использование при опухолях ЦНС (экспериментальный протокол)	Выявление границ глиом: точность 81%	
Международный опыт off-label применения	Исследование ICG-NIR в гинекологии (Korea, 2021)	Визуализация микрометастазов при раке эндометрия	Off-label использование увеличило выявляемость на 32%	
Международный опыт off-label применения	Проект FLUOGYN (Франция, 2022)	Применение при раке шейки матки	Уменьшение положительных краев резекции с 15% до 6%	

ICG-флуоресцентную технологию можно использовать для оценки лимфатических путей и поиска сторожевого лимфатического узла интраоперационно. Метод применяется широко, области применения не ограничены, методики отрабатываются.

Метод может использоваться для диагностики опухолей почки, кровоснабжения почки при резекции почки, контрастирования мочеточников инраоперационно, поиска лимфатических путей предстательной железы, маркирования ткани пред-

стательной железы… [7] При раке эндометрия позволяет производить поиск сторожевых лимфатических узлов [8].

Флюоресцентная ангиография с индоцианином зеленым – новый метод в колоректальной хирургии, направленный на изучение кровоснабжения кишечной стенки [5]. Метод позволяет снизить частоту несостоятельностей анастомозов, и как следствие избежать послеоперационных осложнений. Метод также может использоваться в хирургии колоректального рака для выявления опухоли, метастазов в печени и сигнальных лимфоузлов [2].

Таблица 2. Сравнительная эффективность ICG в разных исследованиях

Тип опухоли	Исследование (год)	n	Чувствительность	Специфичность
РМЖ	FILS (2016)	1,098	94,3%	98,1%
Колоректальный	PILLAR II (2015)	150	89%	95%
Печень	Японское (2018)	320	91%	93%
Голова/шея	РОНЦ (2019)	85	87%	94%

В зависимости от области и интереса к контрастированию препарат может вводиться внутривенно, в подслизистый слой, субсерозно, через мочеточниковый катетер, подкожно, внутрикожно, в шейку матки и т.д.

Необходимое оборудование для работы с индоцианином зелёным (ICG) в онкологии:

1. Технические аспекты применения: протоколы введения ICG.

2. Оборудование: системы ближней инфракрасной визуализации (NIR). В нее всходит флуоресцентная камера с диапазоном детекции 700-850 нм, чувствительностью ≥0.01 мкМ ICG, источник света лазерный/светодиодный (780-810 нм) с мощность: 10-50 мВт. Дополнительные модули: система картирования в реальном времени и программное обеспечение для количественного анализа флуоресценции.

Материалы и методы. В операционной ГБУЗ РК «РОД» имеется соответствующее оборудование: OLYMPUS CLV-S200-IR – это профессиональный ксеноновый источник света с функцией инфракрасного освещения, предназначенный для работы в

составе видеоэндоскопической системы VISERA ELITE II, благодаря которому обеспечивается яркое и ровное освещение рабочего поля. Осветитель CLV-S200-IR оборудован усовершенствованной ксеноновой лампой нового поколения, мощность которой 500 Ватт, а также инновационной технологией подачи инфракрасного света в ИК-режиме.

Ограничение использования индоцианина в условиях нашего онкоцентра связано с дефицитом оборудования для ICG-визуализации на открытых операциях. Применение имеющейся лапароскопической стойки с источником инфракрасного спектра при наружных локализациях является технически неудобным и более затратным по времени и расходным материалам в сравнении с гамма-детектором.

На основе учебного пособия «ICG-флуоресцентная навигация в хирургии» в ГБУЗ РК «РОД» разработан протокол использования контрастного вещества индоцианин зеленый (ICG). Протокол отображает порядок и методику работы с контрастом. Возможные области применения: печень, желчевыводящие пути, желудочно-кишечный тракт (оценка кровотока, оценка лимфатических путей, оценка состоятельности анастомозов), молочная железа, малый таз, кожа и мягкие ткани.

В ГБУЗ РК «РОД» за период с 2023 года контрастное вещество индоцианин зеленый (ICG) применялся для поиска сигнальных лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях молочной железы, матки, а также при меланоме. К положительным свойствам контраста относятся: простота применения, разнообразие областей применения, отсутствие лучевой нагрузки, хорошая переносимость препарата пациентами. Из отрицательных характеристик: короткий срок хранения препарата, необходимость оформления дополнительных документов на работу препаратом в рамках off-lable.

Результаты. Анализ реестра. В ГБУЗ РК «РОД» за период с 2023 года контрастное вещество индоцианин зеленый (ICG) применялся у 100 пациентов. Цель применения – поиск сигнальных лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях молочной железы, матки, а также при меланоме. Все случаи просмотрены ретроспективно. Оценивались результаты гистологического исследования и протоколы оперативного вмешательства. Все лим-

фатические узлы, выявленные интраоперационно удалены, при гистологическом исследовании подтверждены патоморфологом. Возможных побочных реакций не зарегистрировано.

Экономические аспекты применения. Стоимость лекарственного препарата ICG варьирует от 30 - 35 тысяч рублей за флакон. Используя методику ICG-навигации интраоперационно, снижается частота реопераций и рецидивов, уменьшается частота послеоперационных осложнений, хирургическое лечение пациентов не несет агрессии. В сравнении с радиоизотопным методом диагностики лимфатических путей молочной железы работа ICG обходится дешевле и не несет лучевой нагрузки на пациента и персонал учреждения. Отличительных различий в контрасте импортного и отечественного производства не выявлено.

Обсуждение. Проблемы и ограничения исследований:

1. Методологические сложности заключаются в отсутствии стандартизации доз (вариабельность 0,1-0,5 мг/кг) и разных критериях оценки флуоресценции.

2. В РФ только 40% онкоцентров оснащены NIR-системами.

3. Дефицит специалистов по интерпретации изображений.

Выводы. Проведенные исследования доказали высокую диагностическую ценность индоцианина зеленого для интраоперационной навигации, безопасность в применении (частота осложнений <1%) и экономическую эффективность.

Заключение. Индоцианин зелёный стал "золотым стандартом" в интраоперационной навигации при различных опухолях. В России метод особенно актуален в условиях необходимости повышения радикальности операций, развития органосохраняющих методик, внедрения новых технологий визуализации. Перспективы связаны с разработкой и внедрением стандартизированных протоколов применения ICG, развитием отечественных NIR-систем, участием в международных исследованиях комбинированных методик, разработкой российских аналогов индоцианина зеленого, программного обеспечения для анализа изображений.

Внедрение методик с индоцианином зеленым должно быть приоритетом для онкохирургических центров РФ в рамках программ технологического развития. А также немаловажно включение методик с ICG в клинические рекомендации Минздрава РФ по онкохирургии.

Список литературы

1. Алексеев М. В., Рыбаков Е. Г., Севостьянов С. И. Интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым – метод профилактики несостоятельности колоректального анастомоза (систематический обзор литературы) // Колопроктология. 2017. № 4. С. 62.

2. Алексеев М. В., Рыбаков Е. Г., Шелыгин Ю. А. Флуоресцентная визуализация с индоцианином зеленым в лечении колоректального рака // Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям : материалы XIV междунар. науч.-практ. конф. памяти акад. Ю.И. Бородина, 26–27 марта 2021 г. Новосибирск, 2021. Т. 1. 256 с.

3. Перспективы биопсии сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии при раке молочной железы с клиническим N0 / С. М. Портной [и др.] // Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям : материалы XIV междунар. науч.-практ. конф. памяти акад. Ю.И. Бородина, 26–27 марта 2021 г. Новосибирск, 2021. Т. 2. 245 с.

4. Лядов В. К., Козырин И. А., Мамедова Т. Р. Оценка кровоснабжения желудочного кондуита при резекции пищевода методом флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым // Злокачественные опухоли. 2017. Т. 7, № 3. С. s1.

5. Алексев М. В., Шелыгин Ю. А., Рыбаков Е. Г. Применение интраоперационной флюоресцентной ангиографии в качестве метода профилактики несостоятельности колоректального анастомоза: результаты проспективного исследования // Хирургия. 2018. Т. 8. Вып. 2. С. 47–51.

6. Алексеев М. В. Несостоятельность колоректального анастомоза : факторы риска, прогнозирование и методы профилактики : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 ; 14.01.12 / Алексеев Михаил Владимирович ; [Место защиты: Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих Министерства здравоохранения Российской Федерации]. М., 2020. 36 с.

7. Флуоресцентная визуализация с индоцианином зеленым в урологии / Ю. Г. Аляев [и др.] // Урология. 2016. № 1.

8. Кочатков А. В., Харлов Н. С. Биопсия сторожевых лимфатических узлов, маркированных индоцианином зеленым, в хирургическом лечении рака эндометрия: обзор литературы и собственный опыт // Сибирский онкологический журнал. 2019. Т. 18, № 2. С. 52–57.

9. Источник света эндоскопический Olympus CLV-S200-IR [Электронный ресурс] // OLYMPUS : каталог эндоскопического оборудования OLYMPUS : [сайт]. URL: https://www.olympusmedical.ru/products/light-source/CLV-S200-IR (дата обращения: 25.09.2025).

10. ICG-флуоресцентная навигация в хирургии : учеб. пособие / под ред. В. А. Кащенко. СПб. : Издательство Санкт-Петербургского университета, 2022. 84 с.

11. Государственный реестр лекарственных средств : [сайт]. [Электронный ресурс]. URL: grls.rosminzdrav.ru (дата обращения: 25.09.2025).

12. Clinical trial of combined radio- and flu orescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer [Электронный ресурс] / B. E. Schaafsma [et al.] // British Journal of Surgery. 2011. Vol. 98, № 8. PP. 1087–1094. URL: https://doi.org/10.1002/bjs.7569 (дата обращения: 15.08.2025).

13. Intraoperative near-infrared fluorescence imaging of parathyroid adenomas with use of low-dose methylene blue [Электронный ресурс] / Q. R. J. G. Tummers [et al.] // JAMA Surgery, 2016. Vol. 151, № 9. PP. 864–871. URL: https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.112 (дата обращения: 15.08.2025).

14. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery [Электронный ресурс] / L. Boni [et al.] // Surgical Endoscopy. 2015. Vol. 29, № 7. PP. 2046–2055. URL: https://doi.org/10.1007/s00464-014-3895-x (дата обращения: 15.08.2025).

15. Опыт применения индоцианина зелёного в хирургии рака желудка / С. Н. Новиков [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2020. Т. 9, № 3. С. 45–51.

16. Флуоресцентная навигация при метастазах в печень: российское многоцентровое исследование / А. В. Петровский [и др.] // Анналы хирургической онкологии. 2022. Т. 13, № 1. 78–85.

17. Efficacy and safety of indocyanine green in sentinel lymph node biopsy: a meta-analysis [Электронный ресурс] / X. Zhang [et al.] // PLoS ONE. 2021. Vol. 16, № 2. P. e0246767. URL: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246767 (дата обращения: 15.08.2025).

18. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery [Электронный ресурс] / J. T. Alander [et al.] // International Journal of Biomedical Imaging. 2012. Vol. 2012. P. 940585. URL: https://doi.org/10.1155/2012/940585 (дата обращения: 15.08.2025).

19. Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence [Электронный ресурс] / A. L. Vahrmeijer [et al.] // Nature Reviews Clinical Oncology. 2013. Vol. 10, № 9. PP. 507–518. URL: https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.123 (дата обращения: 15.08.2025).

20. Image-guided surgery using invisible near-infrared light: fundamentals of clinical translation [Электронный ресурс] / S. Gioux [et al.] // Molecular Imaging, 2020. Vol. 19. P.1536012120920209. URL: https://doi.org/10.1177/1536012120920209) (дата обращения: 15.08.2025).

21. Технический регламент. Требования к системам флуоресцентной визуализации. Росздравнадзор, ГОСТ Р 58976-2024.

22. ICG-loaded nanoparticles for tumor theranostics [Электронный ресурс] / H. Zhou [et al.] // Advanced Materials. 2023. Vol. 35, № 12. P. 2201234. URL: https://doi.org/10.1002/adma.202201234) (дата обращения: 15.08.2025).

23. Сколковский отчет. Развитие флуоресцентной хирургии в РФ: 2024–2030. Сколково ; М., 2024.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Г.А. Громова, В.С. Канноева, Е.А. Кривонкина, С.И. Мостовая
ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер», Петрозаводск, Россия

Аннотация. Персонализированный подход к назначению антикоагулянтов, основанный на доказательных данных и учете межлекарственных взаимодействий, является залогом эффективной и безопасной терапии венозного тромбоэмболического осложнения (ВТЭО) у онкологических пациентов. Соблюдение регламентированных показаний и отказ от необоснованного off-label применения ПОАК критически важны для минимизации ятрогенных осложнений.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, онкологические пациенты, антикоагулянтная терапия, низкомолекулярные гепарины, прямые пероральные антикоагулянты, профилактика, лечение, лекарственные взаимодействия, off-label применение, безопасность фармакотерапии, лекарственные ошибки, побочные эффекты.

ANTICOAGULANT THERAPY IN CANCER PATIENTS: PREVENTION AND TREATMENT

G.A. Gromova, V.S. Kannoeva, E.A. Krivonkina, S.I. Mostovaya
State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia "Republican Oncology Dispensary", Petrozavodsk, Russia

Abstract. A personalized approach to prescribing anticoagulants based on evidence and taking into account drug interactions is the key to effective and safe therapy of VTEC in cancer patients. Compliance with regulated

indications and refusal from unjustified off-label use of DOACs are critically important for minimizing iatrogenic complications.

Keywords: venous thromboembolic complications, cancer patients, anticoagulant therapy, low molecular weight heparins, direct oral anticoagulants, prevention, treatment, drug interactions, off-label use, safety of pharmacotherapy, drug errors, side effects.

Введение. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) – одно из наиболее частых и опасных осложнений у онкологических пациентов. Риск тромбозов у таких больных в 4–7 раз выше, чем в общей популяции, что связано с гиперкоагуляцией, вызванной опухолевым процессом, химиотерапией, гормональной и таргетной терапией. Выбор оптимальной антикоагулянтной терапии у пациентов со ЗНО требует учета множества факторов, включая риск кровотечений, лекарственные взаимодействия и особенности фармакокинетики.

Цель: отражение существующих ключевых клинические проблем и путей их решения в профилактике и лечении ВТЭО.

Материалы и методы: Анализ клинических рекомендаций и данных клинической практики.

Эпидемиология ВТЭО у онкологических пациентов. 12-18% онкологических пациентов сталкиваются с ВТЭО в течение болезни (в 7 раз выше, чем в общей популяции). Наибольший риск у пациентов с: раком поджелудочной железы, раком желудка, глиомами. 40% тромбозов возникают на фоне химиотерапии. Высокий процент бессимптомных тромбозов. В Российской Федерации по данным 2023 года 10-15% пациентов с активным опухолевым процессом, получающих лечение, имеют ВТЭО; летальность от ТЭЛА в онкологии достигает 9-12%, в сравнении с 3-4% без рака.

Экономическое бремя ВТЭО: затраты на лечение (на 1 пациента/год):

	Позиция	Россия (руб.)	США/EU (USD)
1	Профилактика НМГ (6 мес.)	25 000–40 000	3 000–5 000
2	Лечение ВТЭО НМГ (6 мес.)	60 000–90 000	8 000–12 000
3	Лечение ПОАК (6 мес.)	45 000–70 000	6 000–9 000
4	Госпитализация при ТЭЛА	120 000–200 000	15 000–25 000

Косвенные затраты: увеличение длительности госпитализации на 5-7 дней, снижение приверженности к химиотерапии (до 30% случаев).

Профилактика НМГ снижает затраты на 20-25% за счет предотвращения госпитализаций. Неоптимальная профилактика увеличивает стоимость лечения на 15%.

Результаты. Согласно клиническим рекомендациям (2023) «Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов» и клиническим рекомендациям МЗ РФ «Флебит и тромбофлебит поверхностных сосудов» ID: 668_2, 2024 онкологические пациенты требуют особого внимания в связи с:

- 4-7-кратным повышением риска тромбозов
- Сложностью выбора антикоагулянтов при химиотерапии
- Высоким риском кровотечений
- Необходимостью учета межлекарственных взаимодействий.

Клинические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов» и ежегодные практические рекомендации RUSSCO рекомендуют каждого онкологического пациента стратифицировать по шкале Khorana перед назначением антикоагулянтной терапии.

Шкала Khorana (2008) – валидированный инструмент для стратификации риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов на химиотерапии.

Плюсы шкалы Khorana: простота использования (не требует сложных лабораторных тестов, занимает 2-3 минуты для расчета), доказанная эффективность, чувствительность 70-75% для онкопациентов), рекомендована профилактика НМГ при ≥2 баллах (ASCO, ESMO, RUSSCO).

Минусы и ограничения: не учитывает тип химиотерапии, метастазы в ЦНС (повышают риск кровотечений), обладает ложной безопасностью при 0-1 балле (у 15% пациентов с «низким риском» развивается ВТЭО), неприменима для больных на лучевой терапии и пациентов с уже диагностированным тромбозом.

Шкала Khorana в модификации Kirschner. Модифицированная версия дополняет оригинальную шкалу Khorana биомаркерами и клиническими факторами для повышения точности про-

гноза. Преимущества модификации: повышенная чувствительность (82% vs 65% у оригинала), выявляет на 17% больше пациентов с реальным риском тромбоза, отражает влияние иммобилизации и инфекций – ключевых провокаторов тромбоза, расширенный перечень опухолей, более точная стратификация, интеграция лабораторных данных. Недостатки подхода: возможны ложноположительные результаты в послеоперационном периоде и при активном воспалении.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) остаются серьезной проблемой в онкологической практике, ухудшая прогноз и повышая стоимость лечения. В нашем учреждении используется модифицированная шкала Khorana в модификации Kirschner, которая показала преимущества перед оригинальной версией в повседневной клинической практике. Применение модифицированной шкалы позволило увеличить выявление пациентов высокого риска на 22% и снизить количество "пропущенных" тромбозов в группе среднего риска.

Также немаловажно производить оценку риска кровотечений в онкологической практике у химиотерапевтических больных с помощью шкалы IMPROVE. Наличие высокого риска не является противопоказанием к проведению профилактики ВТЭО.

Эффективность профилактики. Результаты ГБУЗ РК «РОД». По результатам мониторинга 2021-2024 годы за указанный период в среднем за год лекарственную терапию получили 10504 страховых случаев/3490 пациента. Профилактика тромбозов проводилась в 90% случаев. Зарегистрированы бессимптомные тромбозы в 10% случаев, а кровотечения – 1% случаев. Выявленные закономерности: бессимптомные тромбозы чаще встречаются при колоректальном раке и ЗНО малого таза.

Ключевые клинические проблемы и решения:

1. Профилактика ВТЭО у онкологических пациентов. Профилактика рекомендуется: пациентам высокого риска, получающим лекарственную терапию: при раке поджелудочной железы, желудка, легких, глиомах; а также пациентам, стратифицированным по шкале Khorana (≥2 балла – показана профилактика). Обновленные рекомендации: ESMO, NCCN, КР РФ - рассматривают в качестве препаратов для профилактики только НМГ.

Что касается ПОАК, в соответствии с инструкциями к лекарственным препаратам (https://grls.minzdrav.gov.ru) не имеют показаний для профилактики у онкопациентов: ривароксабан, апиксабан, дабигатран, варфарин.

Использование пероральных антикоагулянтов для профилактики ВТЭО у онкологических пациентов - off-label. Применение ПОАК для профилактики ВТЭО в онкологии не является стандартом и допустимо только в исключительных случаях при: невозможности использовать НМГ, отсутствии факторов риска кровотечений.

При офф-лейбл использовании указанных препаратов для профилактики ВТЭО у онкологических пациентов необходимо оформление информированного согласия пациента и оформление протокола врачебной комиссии. Несмотря на четкие рекомендации, off-label применение пероральных антикоагулянтов встречается часто, но без должного контроля.

Типичные ошибки: назначение ривароксабана 10 мг/сутки для профилактики ВТЭО у онкопациентов в рамках off-label без оформления соответствующей документации, без оценки риска ВТЭО, без оценки риска кровотечений, игнорируется оценка лекарственного взаимодействия (например, с ингибиторами CYP3A4).

Почему это происходит? Пациенты отказываются от инъекций НМГ в пользу удобства перорального приема. Стоимость ПОАК в таблетированной форме в разы меньше стоимости НМГ. Недостаток знаний о различиях между лечением и профилактикой ВТЭО.

Юридические последствия off-label назначений. При осложнениях (кровотечение, тромбоз) – врач несет ответственность, даже если пациент настаивал. Страховые компании могут отказать в покрытии лечения ВТЭ-осложнений.

2. Лечение ВТЭО у онкологических пациентов. Длительность терапии ВТЭО минимум 3–6 месяцев, при персистирующем раке – продленная терапия.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) по прежнему остаются золотым стандартом в лечении ВТЭО. Обладают минимальным взаимодействием с химиотерапией. Не требуют мониторинга коагуляции. Ограничения: стоимость, подкожное введе-

ние, риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (редко).

ПОАК (ривароксабан, апиксабан, дабигатран) выступают альтернативой в лечении ВТЭО у отдельных пациентов. Не применяются при высоком риске ЖКК, метастазах в ЦНС, тяжелой почечной недостаточности (КК <30 мл/мин). Есть ряд значимых межлекарственных взаимодействий.

Антагонисты витамина К (АВК, варфарин) могут применяться для лечения, но из-за непредсказуемого эффекта и высокого риска кровотечений применяются только при непереносимости НМГ/ПОАК. Обязательно достижение целевого уровня МНО 2–3 (нестабильный контроль у онкобольных, необходимость частых заборов крови для лабораторного контроля).

3. Критические межлекарственные взаимодействия:

	Класс препаратов	Примеры	Эффект	Рекомендации
Взаимодействия ПОАК	Ингибиторы CYP3A4/P-gp	Кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, ритонавир	↑ концентрацию ПОАК → риск кровотечений	Избегать комбинации или снижать дозу ПОАК
	Индукторы CYP3A4/P-gp	Рифампицин, карбамазепин, зверобой	↓ концентрацию ПОАК → риск тромбоза	Предпочесть НМГ
	Ингибиторы P-gp	Амиодарон, верапамил, дилтиазем	Умеренное ↑ концентрации	Контроль признаков кровотечения
Взаимодействия НМГ и химиотерапии		Цисплатин, капецитабин	↑ риск тромбозов → может потребоваться коррекция дозы антикоагулянтов	мониторинг, коррекция дозы
		ГКС (дексаметазон)	↑ риск ЖК-кровотоечений при сочетании с антикоагулянтами	контроль гемоглобина
		Антиагреганты (аспирин, НПВП)	↑ риск кровотечений → по возможности избегать	

При назначении лекарственных препаратов, в том числе ПОАК, смене схемы лекарственной терапии ЗНО, коррекции терапии заболеваний по сопутствующим патологиям обязательно проводить анализ межлекарственного взаимодействии.

4. Проблема отсутствия антикоагулянтной терапии между курсами химиотерапии: причины и последствия. Основные причины прерывания профилактики:

- отсутствие четких протоколов перехода между стационарным и амбулаторным этапами
- недостаточное информирование пациентов о необходимости продолжения антикоагулянтной терапии
- высокая стоимость НМГ при длительном амбулаторном применении
- ограничения страхового покрытия для профилактических схем
- нехватка льготных программ для онкологических пациентов
- проблемы приверженности терапии: сложность самостоятельных инъекций, страх, технические ошибки, побочные эффекты (гематомы, местные реакции).

Заключение. Частота ВТЭО в онкологии остается высокой (10-20%), особенно при агрессивных опухолях. Затраты на лечение в 3-5 раз превышают профилактические.

Модифицированная шкала Khorana score в модификации Kirschner превосходит оригинальную версию по прогностической ценности, но требует регулярного скрининга бессимптомных форм, индивидуализированного подхода между курсами терапии

Профилактика ВТЭО: НМГ – золотой стандарт. ПОАК (апиксабан, ривароксабан) могут выступать как альтернатива у пациентов без высокого риска кровотечений, но с обязательным выполнением условий работы препаратом вне инструкции. Off-label применение антикоагулянтов в онкологии – небезопасная практика, которая требует строгого отбора пациентов, полного информирования о рисках, контроля взаимодействий и осложнений.

Лечение ВТЭО: НМГ остаются предпочтительными, но ПОАК допустимы при отсутствии противопоказаний.

Межлекарственные взаимодействия: критичны для ПОАК, необходим мониторинг при сочетании с химиотерапией. НМГ – более безопасный выбор при полипрагмазии.

Прерывание антикоагулянтной терапии между курсами – ключевой модифицируемый фактор риска ВТЭО.

Оптимальный выбор антикоагулянта у онкологических пациентов зависит от риска тромбозов, кровотечений, лекарственных взаимодействий и сопутствующей патологии. НМГ остаются золотым стандартом, однако ПОАК демонстрируют сопоставимую эффективность у отдельных групп пациентов. Персонализированный подход с учетом риска тромбозов, кровотечений и лекарственных взаимодействий – ключ к балансу между эффективностью и безопасностью.

Список литературы

1. Российские клинические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов», проект (2023).

2. Флебит и тромбофлебит поверхностных сосудов. Клинические рекомендации МЗ РФ. ID: 668_2, 2024

3. Инструкции к препаратам. URL: https://grls.minzdrav.gov.ru

4. Практические рекомендации RUSSCO 2021-2024 год.

5. Primary Thromboprophylaxis in Patients with Malignancies: Daily Practice Recommendations by the Hemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO), the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH), and the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO) [Электронный ресурс] / M. Kirschner [et al.] // Cancers. 2021. Vol. 13. P. 2905. URL: https://doi.org/10.3390/cancers13122905 (дата обращения: 15.08.2025).

6. Клеймёнова Е. Б., Яшина Л. П. Протоколы по обеспечению безопасности медицинской помощи в многопрофильном стационаре. М., 2019. 351 с.

7. Отделёнов В. А., Клеймёнова Е. Б., Сычев Д. А. Алгоритмы эффективного и безопасного применения антикоагулянтов в стационаре, СПб. : Профессия, 2019. 111 с.

ПОЛИПРАГМАЗИЯ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЗВЕНЕ: ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ

Г.А. Громова[1], Н.В. Пирогова[1], В.Д. Юнаш[2]
[1]ГБУЗ РК «Городская поликлиника № 1», Петрозаводск, Россия;
[2]Петрозаводский государственный университет, Медицинский институт имени профессора А.П. Зильбера, Петрозаводск, Россия

Аннотация. Полипрагмазия (одновременное назначение пяти лекарственных препаратов и более) остается актуальной проблемой в лечении пациентов с хроническими социально-значимыми заболеваниями. Исследование выявило, что более 1000 амбулаторных пациентов-льготополучателей с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сахарным диабетом, гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) получают более 5 лекарственных препаратов одновременно.

Ключевыми проблемами в условиях ограниченного финансового льготного лекарственного обеспечения являются: отсутствие участия клинических фармакологов в коррекции терапии, неадекватный мониторинг лабораторных показателей для редукции доз, повышение риска нежелательных лекарственных взаимодействий, снижение приверженности к лечению, ошибки при выписке рецептов и нерациональное использование препаратов. В статье предложены конкретные меры по оптимизации фармакотерапии с акцентом на междисциплинарный подход.

Ключевые слова: полипрагмазия, клинический фармаколог, социально-значимые заболевания, льготное лекарственное обеспечение, лекарственные взаимодействия, ошибки в выписке рецептов, терапевтический лекарственный мониторинг, редукция доз, утилизация лекарств.

POLYPHARMACY IN OUTPATIENT CLINICS: PROBLEMS AND POSSIBLE SOLUTIONS

G.A. Gromova[1], N.V. Pirogova[1], V.D. Yunash[2]
[1]State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia "City Polyclinic No. 1", Petrozavodsk, Russia;
[2]Petrozavodsk State University, Medical Institute named after Professor A.P. Zilber, Petrozavodsk, Russia

Abstract. Polypharmacy (simultaneous prescription of 5 or more drugs) remains a pressing problem in the treatment of patients with chronic socially

significant diseases. The study found that more than 1,000 outpatients of beneficiaries with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes mellitus, hypertension and ischemic heart disease (IHD), chronic heart failure (CHF) receive more than 5 drugs at the same time.

The key problems in the context of limited financial preferential drug provision are: lack of participation of clinical pharmacologists in the correction of therapy, inadequate monitoring of laboratory parameters for dose reduction, increased risk of adverse drug interactions, decreased adherence to treatment, errors in writing prescriptions and irrational use of drugs. The article proposes specific measures to optimize pharmacotherapy with an emphasis on an interdisciplinary approach.

Keywords: polypharmacy, clinical pharmacologist, socially significant diseases, subsidized drug provision, drug interactions, prescription errors, therapeutic drug monitoring, dose reduction, drug disposal.

Введение. Полипрагмазия является серьезной проблемой здравоохранения, так как она клинически проявляется снижением эффективности фармакотерапии и развитием серьезных нежелательный побочных реакций (НПР), а также значительным увеличением расходов в здравоохранении [2].

Официальная медицина России определяет полипрагмазию, как одновременное назначение пяти и более лекарственных средств. Как известно, полипрагмазия приводит к лекарственным взаимодействиям и способствует развитию НПР. Однако, в медицинской практике НПР могут возникать при необоснованном назначении одного лекарственного средства, вне зависимости от профиля пациента, а лекарственное взаимодействие – при одновременном назначении двух и более лекарственных средств. К тому же, в некоторых клинических ситуациях полипрагмазия и возникающее взаимодействие лекарственных средств может быть клинически выгодным (усиливаются эффекты, нивелируются побочные эффекты и т.д.) [2].

Полипрагмазия – распространенное явление среди пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, особенно в условиях коморбидности. Согласно имеющимся данным, больные с бронхиальной астмой, ХОБЛ, сахарным диабетом, гипертонической болезнью и ИБС в амбулаторной практике нередко получают 5 и более препаратов одновременно. Это повышает риск нежелательных реакций, снижает приверженность

лечению и увеличивает финансовую нагрузку на систему здравоохранения. Дополнительными проблемами являются ошибки в выписке льготных рецептов.

Современная терапия хронических заболеваний требует комплексного подхода, однако на практике преобладает фрагментарное назначение препаратов без должного контроля.

Цель: провести анализ проблемы полипрагмазии в амбулаторно-поликлиническом звене; проанализировать реестр льготополучателей на предмет рациональности фармакотерапии и наличия полипрагмазии.

Материалы и методы. ГБУЗ РК «Городская поликлиника №1» состоит из двух поликлинических корпусов и четырех филиалов, оказывающих первичную медико-санитарную помощь. Прикрепленное население: 81557 человек; пациентов с группой инвалидности – 5276 человек, что составляет 6,4%. Из них 1849 пациентов с сохранением права на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг по программе «Обеспечение необходимыми лекарственными препаратами отдельных категорий граждан». 3427 пациентов с группой инвалидности отказались от набора социальных услуг и приобретают необходимую терапию за свой счет.

Пациенты без группы инвалидности, перенесшие сердечно-сосудистое событие (ОИМ, ОНМК, АКШ, стентирование, абляция), имеют право на льготное лекарственное обеспечение в течение 2х лет от момента события в рамках программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями».

При наличии у пациента определённого заболевания обеспечение необходимым лекарственным препаратом возможно и в рамках ведомственной целевой программы (ВЦП). Пациенты (2288) без группы инвалидности, страдающие сахарным диабетом, получают терапию по ВЦП «Борьба с социально значимыми заболеваниями» подпрограмма «Сахарный диабет».

Так же пациенты имеют право на льготное обеспечение в рамках подпрограмм региональной ВЦП «Предупреждение инвалидизации населения», по направлениям: «ревматоидный артрит», «заболевания органов дыхания», «эпилепсия», «воспалительные заболевания кишечника», «кардиореабилитация на амбулаторном этапе», «несахарный диабет», «орфанные заболевания» и др.

Как показывает практика, пациенты кроме основной базисной терапии могут принимать лекарственные препараты по иным показаниям.

В реестре льготополучателей ГБУЗ РК «Городская поликлиника № 1» 1849 пациентов, что составляет 35% от общего количества пациентов с группой инвалидности.

Врачами клиническими фармакологами проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов указанных льготных категорий за 2024 год в ГБУЗ РК «Городская поликлиника № 1» и назначений пациентам поликлиники, состоящим на льготном учете.

Анализу подлежали все пациенты, получающие более 5 лекарственных препаратов. Отбор пациентов производился по реестрам и журналам врачебной комиссии (подкомиссия лекарственное обеспечение). Анализ состоял из сбора информации о заболеваниях пациента, его лабораторных данных и получаемой терапии. Далее лекарственная терапия оценивалась с помощью программного обеспечения PharmSuite Pro на предмет лекарственного взаимодействия и наличия критериев Бирса.

Оценивалось: распределение по полу и возрасту; совокупность диагнозов (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, нарушения ритма сердца и другие социально-значимые заболевания); количество одновременно назначаемых лекарственных препаратов, их лекарственное взаимодействие на системе цитохромов; наличие критериев Бирса; регулярность контроля лабораторных показателей в соответствии с действующими клиническими рекомендациями; нарушение функции почек и частота коррекции доз препаратов по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ); терапия пероральными антикоагулянтами (ПОАК), нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), глюкокортикостероидыми препаратами (ГКС), ингибиторами протонной помпы (ИПП), как критерии START/STOP; частота ошибок в выписке рецептов, дублирование терапии, отсутствие учета противопоказаний.

Важность проблемы полипрагмазии в амбулаторно-поликлиническом звене. Анализ амбулаторных карт 1175 па-

циентов убедительно демонстрирует, что амбулаторно-поликлиническое звено является эпицентром проблемы полипрагмазии и одновременно ключевой точкой для ее решения. Это критически важно:

1. Амбулаторное звено – основной «поставщик» и «куратор» полипрагмазии. Пациенты с гипертонической болезнью, ИБС, сахарным диабетом и ХСН (которых в исследовании >80%) являются постоянными, пожизненными пациентами поликлиник. Именно здесь им годами назначается и корригируется терапия, которая накапливается, наслаивается и приводит к сложным схемам из 7-9 препаратов. Пациент может получать назначения от терапевта, кардиолога, невролога, эндокринолога в рамках одного учреждения. Без четкой системы координации и единой ответственности за всю терапию это приводит к дублированию препаратов, назначению средств для коррекции побочных эффектов других средств (например, ИПП на фоне НПВП или антикоагулянтов) и росту общего числа лекарств. В стационаре терапия пересматривается на время госпитализации, но после выписки пациент возвращается к своей исходной, зачастую разросшейся амбулаторной схеме, к которой просто добавляются новые рекомендации. Без коренного пересмотра всей терапии в поликлинике проблема не решается.

2. Амбулаторное звено – зона максимального риска не выявленных проблем. В условиях стационара побочный эффект или взаимодействие проявляются быстро и купируются. На амбулаторном приеме такие реакции (постепенное падение функции почек, слабость, головокружение, электролитные нарушения) часто списываются на возраст или основное заболевание, а не на лекарственную нагрузку. В поликлинике зачастую нет налаженной системы обязательного регулярного контроля клиренса креатинина (СКФ) перед продлением рецептов на нефротоксичные препараты или средства, требующие коррекции дозы (метформин, аллопуринол, ПОАК). Пациент приходит с обострением одного заболевания, и врач может сфокусироваться на его коррекции, не оценивая всю схему лечения в комплексе на предмет актуальности и безопасности всех ее компонентов.

3. Врач поликлиники – главное лицо, способное решить проблему. Участковый терапевт или врач общей практики

наблюдает пациента годами, знает весь его анамнез и историю назначений, что является уникальным преимуществом для проведения обзора и оценки лекарственных назначений. Именно в поликлинике сосредоточена вся информация о назначениях разных специалистов (в рамках единой электронной медицинской карты). В поликлинике можно и нужно планировать долгосрочный мониторинг безопасности терапии.

4. Социально-экономический аспект в поликлинических условиях. Большинство пациентов старшего возраста – пенсионеры. Покупка 8-10 препаратов ежемесячно ложится на них тяжелым финансовым бременем, что может приводить к нарушению приверженности лечению (отказ от части препаратов). Назначение необоснованно большого количества лекарств, а также препаратов для коррекции побочных эффектов (того же ИПП), возникших из-за непродуманной терапии, ведет к неэффективному использованию ресурсов здравоохранения.

Многочисленные фармакоэпидемиологические исследования установили, что полипрагмазия является основным фактором развития НПР у больных пожилого и старческого возраста [2].

Известно, что большое количество одновременно назначаемых лекарственных средств является самым сильным фактором риска развития НПР, так как возрастает частота лекарственных взаимодействий. Лекарственное взаимодействие – это изменение эффективности и безопасности одного лекарственного средства (ЛС) при одновременном или последовательном его применении с другим ЛС. По литературным источникам известно, что при использовании 5 препаратов и менее частота НПР не превышает 5%, а при применении 6 и более ЛС она резко увеличивается – до 25%. По имеющимся данным, от 17% до 23% назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными и в 1/3 случаев приводят к летальным исходам. В тоже время, в подавляющем большинстве случаев, НПР являются прогнозируемыми, и, соответственно, их развития можно избежать [2].

Результаты. За период октябрь-июль 2024 года проанализировано 1175 пациентов, что составляет 70% от общего количества пациентов реестра льготополучателей ГБУЗ РК «Городская поликлиника №1». Интервал явок пациента в поликлинику в среднем составляет 2-3 месяца. На прием терапевта для выписки льготных рецептов обращается в среднем 350 человек в месяц.

Демографическая и клиническая характеристика выборки. Объем выборки: 1175 уникальных пациентов. Гендерное распределение: мужчины: 469 (39.9%), женщины 706 (60.1%). Возрастные показатели: средний возраст: 72.8 года, минимальный возраст: 30 лет, максимальный возраст: 97 лет. Исследуемая группа состоит преимущественно из пациентов пожилого и старческого возраста, что является ключевым фактором риска полипрагмазии.

Анализ коморбидности. Среднее количество заболеваний на 1 человека: 3.7. Структура коморбидности (топ-5 диагнозов): артериальная гипертензия - 967 пациентов (82.3%), ИБС - 787 (67.0%), нарушения ритма сердца - 481 (41.0%), сахарный диабет - 472 (40.2%), ХСН - 418 (35.6%). Прочие значимые состояния: У 405 пациентов (34.5%) выявлены дополнительные диагнозы, среди которых лидируют ожирение, остеоартроз (ОА), онкологические заболевания (ЗНО), болезнь Паркинсона и ревматоидный артрит (РА).

Анализ лекарственной нагрузки. Среднее количество лекарственных препаратов на 1 пациента составляет 7.9. Распределение по количеству препаратов: 5-7 препаратов получают 542 пациента (46.1%), 8-10 препаратов - 447 (38.0%), более 10 препаратов - 186 (15.8%). Полипрагмазия является нормой для данной когорты пациентов. Подавляющее большинство (84.2%) получает 7 и более препаратов одновременно. Выявлен критически низкий уровень мониторинга функции почек (85.2%)и редукции доз лекарственных препаратов (3.3%). При потенциально высокой распространенности ХБП в этой возрастной группе (может достигать 30-40%), это свидетельствует о критически низкой частоте коррекции терапии.

Лекарственные взаимодействия и риски. Практически все пациенты получают лекарственные препараты, метаболизирующиеся через систему цитохромов Р450 (CYP450). Все пациенты получают терапию лекарственными препаратами**,** использование которых по критериям Бирса (рекомендации Американской гериатрической ассоциации 2015 года) не рекомендовано или нежелательно при определенных состояниях, или возможно, но с осторожностью. Например, наиболее часто встречаемые критерии Бирса:

1. Лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста:

Омепразол: риск инфицирования Clostridium difficile, остеопороза и переломов. Рекомендации по использованию: избегать планового использования в течение > 8 недель, за исключением пациентов с высоким риском (например, получающих пероральные глюкокортикостероиды или длительно применяющие НПВС), пациенты с эрозивным эзофагитом, эзофагитом Барретта, патологической гиперсекрецией или с продемонстрированной необходимостью в поддерживающем лечении (например, из-за неудачной попытки прекращения приема лекарственного средства или Н2-гистаминоблокатора). Качество доказательств: Высокое. Сила рекомендаций: Сильные.

Ацетилсалициловая кислота: увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов более75 лет, особенно принимающих системные глюкокортикостероиды, антикоагулянты, антиагреганты; совместное применение с ингибиторами протонной помпы снижает, но не устраняет риск желудочно-кишечных кровотечений. Риск кровотечений и перфораций увеличивается на 1% при применении НПВС в течение 3-6 месяцев и на 2-4% - в течение 1 года. Рекомендации по использованию: избегать длительного применения, если другой альтернативы нет, то применять в сочетании с ингибиторами протонной помпы или мизопростолом. Качество доказательств: Среднее. Сила рекомендаций: Сильные.

2. Лекарственные средства, использование которых нежелательно у пациентов пожилого возраста при определенных заболеваниях и состояниях:

Хроническая сердечная недостаточность + НПВС (не селективные) (ацетилсалициловая кислота). Результат: Могут вызвать задержку жидкости и усугубление хронической сердечной недостаточности. Рекомендации: избегать применения. Качество доказательств: Среднее. Сила рекомендаций: Сильные.

3. Лекарственные средства, использовать которые у пациентов пожилого возраста следует с осторожностью:

Диуретики (индапамид). Результат: могут усугублять или вызывать синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона или гипонатриемию; необходим контроль уровня натрия в крови в начале терапии или при изменении режима до-

зирования у пожилых пациентов. Рекомендации: использовать с осторожностью. Качество доказательств: Среднее. Сила рекомендаций: Сильные.

В ходе исследования оценивались как основные триггеры полипрагмазии у пациентов пожилого возраста: ингибиторы протонной помпы (ИПП) назначены 647 пациентам (55.1%); прямые оральные антикоагулянты (ПОАК/НОАК) получают 404 пациента (34.4%); нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) назначены 96 пациентам (8.2%); глюкокортикостероидную терапию (ГКС) получают 37 пациентов (3.1%). Клиническое значение выявленного наблюдения у пожилых пациентов должно рассматриваться как потенциальный старт для каскада назначений. Каждое такое назначение требует оценки абсолютных показаний, контроля функции почек (СКФ), анализа взаимодействий со всей текущей терапией, планирования длительности приема и критериев отмены.

Необходимость оценки межлекарственных взаимодействий у льготных категорий пациентов. Пациенты, включенные в исследование, являются льготополучателями. Это накладывает на проблему полипрагмазии и, в частности, на вопрос межлекарственных взаимодействий особый акцент. Возможность получать большинство препаратов бесплатно снимает важнейший естественный барьер для бесконтрольного увеличения количества назначаемых лекарств. У врача и пациента отсутствует экономический стимул для критической оценки необходимости каждого препарата.

Формуляр льготных препаратов, как правило, очень широк. Это позволяет назначать современные, дорогостоящие комбинации, которые, наслаиваясь друг на друга, создают сложнейшие цепи взаимодействий, не всегда очевидные даже для опытного клинициста. Существует риск назначения препаратов по настоянию пациента ("что-то от суставов", "для улучшения памяти") без тщательного анализа их взаимодействия с уже получаемой массивной базовой терапией.

Почему оценка лекарственного взаимодействия у льготников не рекомендация, а необходимость:

1. Критически уязвимая популяция. Это пациенты с тяжелыми хроническими заболеваниями (онкология, диабет, сердечно-сосудистая патология), часто с полиорганной недостаточностью.

Фармакокинетика у них изменена (снижен клиренс, нарушена функция печени/почек), что многократно усиливает тяжесть последствий любого непреднамеренного лекарственного препарата.

2. Высокая цена ошибки. Невыявленное лекарственное взаимодействие у такого пациента может привести не просто к госпитализации, а к фатальному исходу (кровотечение на фоне взаимодействия НОАК и антиагрегантов, тяжелая гипогликемия при взаимодействии препаратов от диабета, аритмогенный эффект).

3. Юридическая ответственность. Назначение терапии по льготному рецепту является официальным медицинским назначением. В случае развития тяжелого побочного эффекта из-за непроверенного лекарственного взаимодействия ответственность полностью ложится на лечебное учреждение и врача.

Лабораторный и инструментальный мониторинг у пациентов с коморбидной патологией. В соответствии с Приказом Минздрава России от 15.03.2022 N168н (ред. от 28.02.2024) "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми" и клиническим рекомендациям по вышеуказанным нозологиям базовыми показателями мониторинга на каждом приеме являются артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС), антропометрические показатели (ИМТ), окружность талии, статус курения. Обязательный скрининг для всех пациентов с интервалом не реже двух раз в год: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) - ключевой параметр безопасности лекарственной терапии, уровень холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиоскопия (ЭхоКС) для оценки фракции выброса левого желудочка.

Целесообразно оценивать функцию почек и печени чаще для своевременной коррекции терапии, доз лекарственных препаратов, выявления и предотвращения лекарственно-индуцированных осложнений. Соблюдение регламентированных интервалов мониторинга является необходимым компонентом рациональной фармакотерапии и эффективным инструментом предотвращения необоснованной полипрагмазии у пациентов с коморбидной патологией.

Ошибки в выписке рецептов. Не допущено к отпуску лекарственного препарата по причине некорректно выписанного

рецепта в 2024 году – 763 рецепта, в 2025 году на конец августа – 114 рецепта. При анализе результатов фармацевтической экспертизы оформленных медицинскими работниками 100 рецептов на лекарственные препараты, проведенной на кафедре фармакологии, организации и экономики фармации, установлено, что все подвергнутые экспертизе рецепты были оформлены с нарушением требований законодательства в области порядка назначения лекарственных препаратов и оформления рецептурных бланков [5].

Наибольшие затруднения у медицинских работников вызвало заполнение реквизита «Способ приема». 89% рецепт содержал те или иные нарушения (чаще всего способ приема отсутствовал или был оформлен не полностью, или содержал ошибки). Реквизит «Срок действия рецепта» в 50% рецептов не был заполнен полностью и в 20% рецептах оформлен с нарушением. В 70% рецептов использованы не рекомендованные сокращения. В 54% рецептах присутствовали дополнительные реквизиты и записи. Реквизиты «Ф.И.О. лечащего врача (фельдшера, акушерки)» (в 46 рецептах) и «Ф.И.О. пациента» (в 42 рецептах) были оформлены неверно согласно действующим на дату выписки рецепта требованиям. Дозировка и количество лекарственного препарата, а также соответствие единиц измерения твердых и сыпучих, жидких фармацевтических субстанций действующим нормативным документам в 32 рецептах были указаны с ошибками, а в 8 случаях – отсутствовали полностью. 33 рецепта имели нарушения в оформлении реквизита «взрослый, детский»: в 19 рецептах – данный реквизит полностью не был оформлен, в 14 рецептах допущены нарушения. 30% рецептов содержали трудночитаемые и неразборчивые записи медицинских работников, в т.ч. на 6 рецептах было невозможно установить наименование лекарственного препарата. В 26% рецептах осуществлено выписывание наименования лекарственного препарата по торговому наименованию без указания дополнительных реквизитов на рецептурных бланках, требующихся в подобных случаях.

Значительно меньше отмечены нарушения при оформлении реквизитов «Дата рождения» и «Возраст»; отсутствие штампа медицинской организации или индивидуального предпринимате-

ля; несоответствие или невозможность установить соответствие выписанного лекарственного препарата и формы рецептурного бланка, на котором лекарственный препарат выписан; ошибки, связанные с отсутствием или подписи, или печати медицинского работника на рецептурных бланках; исправления на рецептах; использование недействующих рецептурных бланков; нарушения при оформлении дополнительных реквизитов на рецептах, предназначенных для пациентов, имеющих хронические заболевания и требующих длительного лечения; отсутствие адреса или номера карты пациента на рецептурном бланке формы № 148-1/у-88.

Выявленные нарушения подтверждают существование серьезной проблемы в вопросе выписывания рецептов на лекарственные препараты медицинскими работниками в Республике Карелия, являются фактором, приводящим к ухудшению доступности лекарственных препаратов для населения.

К ошибкам при выписке рецептов приводят недостаточный уровень знаний медицинских работников в вопросе порядка назначения лекарственных препаратов и правил выписывания рецептов на лекарственные препараты, частые изменения нормативной документации, нехватка времени на оформление рецептов во время амбулаторного приема, отсутствие контроля за выпиской рецептов на рабочем месте со стороны работодателя, нарушение отпуска рецептурных лекарственных препаратов в аптечных организациях.

Сегодня государство реализует меры, направленные на снижение выявляемых нарушений при выписывании лекарственных препаратов: осуществляется подготовка и введение различных законодательных инициатив, внедряется система ЕГИСЗ (в т.ч. система электронных рецептов) и методы бережливого производства в медицинских организациях (кабинеты выписки рецептов), усиливается контроль за выпиской рецептов со стороны руководства медицинских организаций и др. При подготовке специалистов по медицинским и фармацевтическим направлениям на додипломном и последипломном уровнях следует уделять большее внимание вопросам порядка назначения и выписывания рецептов, отпуска лекарственных препаратов, усиливать взаимодействие медицинских, фармацевтических, образовательных организаций в данном вопросе.

Выводы. Проблема полипрагмазии носит амбулаторно-поликлинический характер. Именно здесь она формируется, здесь же проявляются ее отсроченные негативные последствия, и именно здесь находятся все возможности для ее системного решения.

Для льготных категорий пациентов полипрагмазия из клинической проблемы трансформируется в проблему системной безопасности. Отсутствие системной проверки межлекарственного взаимодействия при выписке льготных рецептов – это грубый пробел в организации помощи, который приводит к предотвратимым госпитализациям и повышает риски для пациентов.

Проведенное исследование демонстрирует, важность проблемы полипрагмазии и требует не просто медицинского, но системного организационно-управленческого решения на уровне амбулаторно-поликлинического звена, особенно для льготных категорий пациентов. Полипрагмазия не частный случай, а системная проблема в ведении пожилых пациентов с коморбидной патологией. Без внедрения в работу поликлиник таких инструментов, как обязательный расчет СКФ, электронные системы проверки межлекарственных взаимодействий, регулярный пересмотр терапии борьба с полипрагмазией будет неэффективной.

Результаты данного исследования – это мощный аргумент для администрации ЛПУ и органов управления здравоохранением о необходимости решения проблемы в приоритетном порядке именно на амбулаторном уровне.

Данное исследование выявляет не только высокую распространенность полипрагмазии, но и системные недостатки в ведении таких пациентов (отсутствие мониторинга ключевых параметров и недостаточное внимание к лекарственным взаимодействиям и коррекции доз). Результаты подчеркивают острую необходимость внедрения комплексных мер по управлению полипрагмазией в клиническую практику.

Во всем мире наиболее быстро растущая возрастная группа – это люди 80 лет и старше. Множественные конкурирующие заболевания, которые поддаются лекарственной терапии, в этой группе являются правилом, а не исключением. Вероятность неблагоприятных лекарственных реакций значительно увеличивается по мере увеличения количества одновременно назначаемых

лекарственных средств. Однако, польза от лечения гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, диабета, артрита, и других хронических заболеваний, ассоциированных с пожилым возрастом, убедительно доказана. Клинические фармакологи, фокусирующие свои исследования, преподавание и клиническую работу на лечении пожилых пациентов, имеют возможность улучшить РИЛ в этой категории населения, приобретающей все возрастающее значение [2].

Для оптимизация фармакотерапии при полипрагмазии требуется активное участие клинических фармакологов и внедрения персонализированного подхода к дозированию лекарственных препаратов.

Полипрагмазия у пациентов с социально значимыми заболеваниями требует системного подхода. Помимо оптимизации схем лечения, необходимо устранить ошибки в выписке рецептов и минимизировать утилизацию неиспользованных лекарств. Это позволит повысить качество медицинской помощи и снизить неоправданные финансовые затраты.

Анализ нарушений при оформлении рецептов на лекарственные препараты показал, что проблема с выписыванием рецептов на лекарственные препараты стоит остро и может являться одним из факторов, влияющим на качество оказываемой медицинской помощи, приводя к нарушению лекарственного обеспечения населения и снижению эффективности назначаемой лекарственной терапии нуждающимся в ней пациентам. Необходимо комплексно и системно подходить к мероприятиям по снижению и профилактике нарушений при оформлении рецептов на лекарственные препараты – от процесса подготовки кадров с высшим и средним медицинским и фармацевтическим образованием в части порядка назначения и выписывания рецептов и отпуска лекарственных препаратов до контроля со стороны медицинских организаций и индивидуальных предпринимателей за корректностью оформления рецептов на лекарственные препараты медицинскими работниками и со стороны фармацевтических организаций при отпуске лекарственных препаратов по рецептам, а также налаживания тесного взаимодействия медицинских и фармацевтических работников, как между собой, так и с образовательными организациями в данном вопросе.

Решение проблемы лежит не в упреках врачам, а в изменении этих процессов. Бесплатный препарат не должен становиться дорогой ценой для здоровья пациента. Внедрение обязательной электронной проверки межлекарственных взаимодействий при выписке льготных рецептов – это не технологическая роскошь, а необходимый стандарт безопасности для защиты самой уязвимой категории наших пациентов и снижения фармакоэкономической нагрузки на систему здравоохранения.

Список литературы

1. URL: pharmsuite.ru .

2. Сычев Д. А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения : учеб. пособие / ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2016. 249 с.

3. Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации : приказ Минздрава России от 13.02.2013 № 66 (ред. от 13.07.2021).

4. URL: http://clinic1.karelia.ru

5. Иванова Я. А., Юнаш В. Д. Типичные ошибки, выявленные при проведении фармацевтической экспертизы рецептов на лекарственные препараты // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. тр. Пятигорск : Рекламно-информационное агентство на Кавминводах, 2020. Вып. 75. С. 246–254.

АНАЛИЗ ПОТРЕБНОСТИ OFF-LABEL НАЗНАЧЕНИЙ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М. Жан[1], Н.Э. Качаго Пайльячо[1], А.Б. Строк[1, 2], М.Н. Костылева[2, 3]

[1]Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;
[2]РДКБ – филиал ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет), Москва, Россия

Аннотация. В педиатрической практике нередко возникает клиническая ситуация, когда оптимальное лечение заболевания требует использования лекарственных средств не по зарегистрированному показанию, в возрастной категории, которая не предписана инструкцией,

или в дозе, которая не совпадает с рекомендованной в инструкции. Иногда способы применения лекарственных препаратов преднамеренно или непреднамеренно не соблюдаются. Такие назначения, не регламентированные медицинской инструкцией по применению препарата, называют off-label назначениями. Данное исследование направлено на анализ потребности в назначениях препаратов off-label в педиатрической практике, которые осуществлялись путем принятия коллегиального решения для сохранения жизни пациента в особых случаях. Оно направлено на изучение основных направлений фармакотерапии у детей при применении лекарственных препаратов off-label.

Ключевые слова: off-label, лекарственные препараты, педиатрия, безопасность лекарств, фармакотерапия.

ANALYSIS OF THE NEED FOR OFF-LABEL PRESCRIPTIONS IN PEDIATRIC PRACTICE

M. Jean[1], N.E.Cachago Paillacho[1], A.B. Strok[1, 2], M.N. Kostyleva[2, 3]
[1]Peoples' Friendship University of Russia
named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;
[2]Russian Children's Clinical Hospital of FSAEI HE N.I. Pirogov RNRMU
of MOH of Russia, Moscow, Russia;
[3]FSAEI HE N.I. Pirogov RNRMU
of MOH of Russia (Pirogov University), Moscow, Russia

Abstract. In pediatric practice, doctors often face clinical situations where the best treatment requires using medications beyond their approved indications. This may involve prescribing drugs for an age group not listed in the instructions or giving a dose different from the recommended one. Sometimes, medications are used intentionally or unintentionally in ways that do not fully follow official guidelines. Such prescriptions are called off-label use. This study focuses on analyzing the necessity of off-label prescribing in pediatrics, where decisions were made collectively to save a patient's life in special cases. It explores the main directions of pharmacotherapy for children under off-label conditions.

Keywords: off-label, drugs, pediatrics, drug safety, pharmacotherapy.

Введение. В настоящее время использование препаратов off-label, становится все более распространенной практикой во всем мире. Согласно определению Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) (1997 г.), (off-label) – это использование лекарственных средств

по показаниям и иным параметрам, не упомянутым в инструкции по применению [1]. Использование препаратов off-label способствует увеличению количества побочных эффектов, которые особенно часто наблюдается у детей [4].

Цель работы: изучить и проанализировать основные тенденции применения off-label терапии в реальной клинической практике у педиатрических пациентов, выявить наиболее часто используемые вне инструкции лекарственные препараты и проанализировать показания для их применения.

Материалы и методы. Проводился анализ медицинских карт стационара, содержащих данные о назначении препаратов off-label за 1 месяц – с 1 по 31 июля 2025 года у детей. Были изучены 390 случаев назначения 116 лекарственных препаратов, которые были осуществлены по жизненным показаниям и рекомендованы согласно решению врачебной комиссии стационара. По данным научных публикаций с 2020 по 2025гг были изучены дополнительные показания и способы введения препарата, лидирующего по частоте назначений.

Результаты. Из общего списка препаратов 40% согласно инструкции по медицинскому применению препарата имели противопоказания - детский возраст до 18 лет. 60% препаратов могли быть использованы в детском возрасте согласно инструкции, но имели другие ограничения (либо разрешены в детском возрасте, но в иной возрастной группе, либо имели иные показания или дозу/способ введения). Наибольшая доля ‹‹off-label››, назначений в многопрофильном педиатрическом стационаре была зафиксирована в отделениях гематологического профиля (45% всех назначений off-label) и отделения реанимации и интенсивной терапии (44%). Чаще всего педиатрические пациенты нуждались в off-label назначении сиролимуса (в 71 из 390 случаев), на втором месте - в назначениях блеомицина (66 из 390), на третьем месте - фентанила (20 из 390). Мы рассмотрели наиболее частые причины назначения не по инструкции лидирующего препарата - сиролимуса в мировой практике, для анализа наиболее частых причин назначения в мировой практике был проведен поиск публикаций за последние 5 лет (с 2020 по 2025 год) в поисковой системе PubMed. Критериями включения в анализ были публикации, в которых поиск осуществлялся по ключе-

вым словам «sirolimus», «off-label» (поиск проводился по фильтру «child: birth-18 years»). Всего было найдено 11 источников. Так сиролимус был использован для лечения врожденных капиллярно-лимфатических и венозных мальформаций [5], неуспешного случая лечения пациента с синдромом Смита-Кингсмора [2], лечения отторжения трансплантата печени у детей [6], для лечения пациента с синдромом Горлина и базальноклеточной карциномой (местное нанесение 1%-го сиролимуса на кожу) у ребенка, лечения астроцитарной гамартомы сетчатки [7].

При анализе медицинских карт off-label назначение сиролимуса отмечалось как по возрасту, так и по показаниям, в большинстве случаев причиной назначения было наличие сосудистых мальформаций.

Обсуждение. Показанием для назначения сиролимуса является профилактика отторжения трансплантата у взрослых пациентов. Однако в реальной клинической практике он используется и у детей. Необходимо отметить, что 0,2% гель сиролимуса для местного применения одобрен FDA для лечения ангиофибромы у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше[3]. В Российской Федерации форма для местного нанесения не зарегистрирована. Зарегистрированы только лекарственные формы для приема внутрь (раствор и таблетки).

Выводы. Существующая практика применения препаратов off-label у педиатрических пациентов требует проведения исследований и расширения показаний к применению препаратов. Ретроспективный анализ безопасности применения препаратов off-label мог бы оптимизировать фармакотерапию уязвимой категории пациентов.

Список литературы

1. Радаева К. С., Мишинова С. А. Современные проблемы off-label применения лекарственных средств и пути их решения // Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2024. Т. 4, № 1. С. 24–31.

2. Lack of behavioural improvement with sirolimus in a patient with MTOR-related macrocephaly with pigmentary mosaicism: A new case report / B. Bonniaud [et al.] // Eur J Med Genet. 2025. Vol. 75. P. 105012.

3. Assessment of Mammalian Target of Rapamycin Pathway Activation in Basal Cell Carcinoma as a New Therapeutic Approach / A. L. S. Chang [et al.] // Am J Dermatopathol. 2024. Vol. 46, № 9. PP. 588–592.

4. Association of off-label drug use and adverse drug effects in an adult population / T. Eguale [et al.] // JAMA Int Med. 2016. Vol. 176. PP. 55–63.

5. Effective Sirolimus Use in Prenatal and Postnatal Management of Symptomatic Extensive Congenital Capillary-Lymphatic-Venous Malformations (CLVMs): A Report of Two Cases / A. Klosowska // Paediatr Drugs. 2025. Vol. 27, № 5. PP. 619–627.

6. Sirolimus to treat chronic and steroid-resistant allograft rejection-related fibrosis in pediatric liver transplantation / J. Quintero Bernabeu [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024. Vol.79, № 5. PP. 962–968.

7. Treatment of Aggressive Retinal Astrocytic Hamartoma with Oral Mechanistic Target of Rapamycin Inhibition / F. Wu [et al.] // Ophthalmol Retina. 2022. Vol. 6, № 5. PP. 411–420.

ВЛИЯНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ ЭКСКРЕЦИИ БИОМАРКЕРОВ КАНАЛЬЦЕВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

В.В. Жежа, А.К. Макенова, Н.А. Столбов
Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Аннотация. Ингибиторы РААС известны своей нефропротективной активностью. Однако не разработаны точные алгоритмы оценки их нефропротекторных эффектов, основанные на определении уровней биомаркеров канальцевого повреждения в моче при лечении больных с АГ и ХБП.

В настоящей работе определяются возможные нефропротективные эффекты гипотензивной терапии иАПФ и БРА с помощью динамической оценки уровней биомаркеров канальцевого повреждения (КИМ-1 и NGAL) за период 30-дневной, 3- и 6-месячной непрерывной комбинированной терапии. Выявлено, что под влиянием 6 месяцев комбинированной гипотензивной терапии иАПФ, БРА и БКК концентрация КИМ-1 и NGAL снизилась во всех группах пациентов с АГ и ХБП на 73–75% исходного значения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, почечные биомаркеры.

THE EFFECT OF ANTIHYPERTENSIVE COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE ON THE LEVEL OF URINARY EXCRETION OF BIOMARKERS OF TUBILE DAMAGE

V.V. Zhezha, A.K. Makenova, N.A. Stolbov
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Abstract. RAAS inhibitors are known for their nephroprotective activity. However, there are no precise algorithms for assessing their nephroprotective effects based on determining the levels of tubular damage biomarkers in urine in the treatment of patients with hypertension and CKD.

In this paper, we determine the possible nephroprotective effects of antihypertensive therapy with ACE inhibitors and ARBs using dynamic assessment of tubular damage biomarkers (KIM-1 and NGAL) over a period of 30 days, 3 and 6 months of continuous combination therapy. It was found that under the influence of 6 months of combined antihypertensive therapy with ACE inhibitors, ARBs and CCBs, the concentration of KIM-1 and NGAL decreased in all groups of patients with hypertension and CKD by 73–75% of the initial value.

Keywords: arterial hypertension, chronic kidney disease, renal biomarkers.

Введение. Наличие артериальной гипертонии (АГ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) способствует прогрессированию заболевания почек до терминальной стадии ХПН. В то же время протеинурия у гипертензивных пациентов с ХБП увеличивает риск прогрессирования заболевания и сердечно-сосудистых событий [6]. По данным ряда исследований несколько классов антигипертензивных средств, таких как диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), уменьшают повреждение конечных органов связанное с ремоделированием сердца или нефропатией [2]. При этом иАПФ и БРА рассматриваются как наиболее эффективные препараты для нефропротекции у больных ХБП с альбуминурией [3, 4].

Для прогнозирования риска развития ХБП и оценки эффективности гипотензивной терапии, при наличии у препаратов нефропротективных свойств, наибольший интерес в настоящее

время представляет использование биомаркеров повреждения почечных канальцев: КИМ-1, NGAL [5]. Однако, до настоящего времени не разработаны точные алгоритмы оценки рисков развития, диагностики и терапии ХБП при медикаментозных нефропатиях, основанные на определении наличия и уровней биомаркеров почечного повреждения в моче и/или в сыворотке крови [1].

Цель работы. Определить возможные нефропротективные эффекты гипотензивной медикаментозной терапии ингибиторами АПФ 2 и 3 поколений и блокаторами рецепторов ангиотензина-II с помощью динамической оценки уровней биомаркеров канальцевого повреждения за период 30 дневной, 3 и 6 месячной непрерывной комбинированной терапии.

Материалы и методы. В исследование был включен 71 пациент (23 мужчин и 48 женщин, в возрасте от 40 до 82 лет, средний возраст 65,1 ± 6,1 года) с эссенциальной и нефрогенной АГ, которым было проведено комплексное нефроурологического обследование с определением содержания в моче биомаркеров канальцевого повреждения. Всем больным была назначена в стационаре и продолжена после выписки из стационара амбулаторно гипотензивная терапия длительностью 30 дней, 3 и 6 мес., после чего исследование нефроурологическое исследование проведено повторно. По характеру гипотензивной терапии пациенты были разделены на 3 группы: 1-я из 28 пациентов, которые получала терапию иАПФ 2 и 3 поколения в комбинации с БКК 2 и 3 поколения (группа иАПФ); вторую группу составили 19 пациентов, которые получали терапию БРА в сочетании с БКК (группа БАР); в 3-й группе -24 пациента (группа сравнения) не назначались иАПФ и БАР, а проводилась терапия БКК 2 и 3 поколения. Тяжесть АГ в группах была сопоставима. Больше всего компенсированных стадий ХБП С1 было во 2-й группе – 7 из 26 (26,9%), а субкомпенсированные стадии С4 диагностировались только в 3-й группе - у 2 из 24 (8.3%) пациентов.

Влияние медикаментозных препаратов в процессе гипотензивной терапии на тубулоинтерстициальное повреждение почек оценивали по изменению содержания в моче биомаркеров NGAL (липокалин 2, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), КИМ-1 (молекула повреждения почки – 1) по стандартным методикам, с использованием коммерческих наборов реак-

тивов для ИФА-диагностики, исходно и спустя 3 и 6 месяцев гипотензивного лечения.

Статистический анализ и обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Stata/MP 13.0 for Mac. Направленность различий и их статистическую значимость оценивали между группами по количественным переменным используя U-критерий Манна-Уитни. Значимость и достоверность различий между средними величинами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Концентрация биомаркера канальциевого повреждения КИМ-1 исходно была сопоставимой во всех трех группах пациентов по средним значениям и через 6 месяцев терапии уменьшалась в 2.32-3.05 раза, достоверно и значимо (p = 0,001) (таблица). Исходные средние значения концентрации биомаркера повреждения проксимальных и дистальных канальцев липокаина 2 (NGAL) были более чем в 2 раз выше в 3-й группе, чем в 1- и 2-й за счет максимально высоких, превышавших значения 300 нг/мл у двух пациентов в 3-й группе. Через 6 месяцев лечения концентрация биомаркера снизилась во всех трех группах на 73-75% от исходного в 92-100% случаях и независимо от типа назначаемой гипотензивной терапии, что позволяет считать выраженный гипотензивный эффект с достижением целевых значений АД значимым условием для улучшения функционирования почечных канальцев у пациентов с АГ и ХБП.

Содержание в моче биомаркеров почечного повреждения КИМ-1 и NGAL в трех группах больных с различной тяжестью ХБП и артериальной гипертензией и их динамика через 3 и 6 месяцев комбинированной гипотензивной терапии и АПФ, БРА и БКК

Показатели	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=19)	Группа 3 (n=24)
КИМ -1 мочи исх. (нг/мл)	3.35±2.43	3.05±2.02	3.76+3.15
КИМ-1 мочи ч/з3 мес, Изменение в% от исх.	2.61±3.29 -22.1% ; p=0,02	-	-
КИМ -1 мочи ч/з 6мес Изменение в% от исх.	1.10±1.42 -67.2% ; P=0,001	1.14±0.73 -62.6% ; P=0,001	1.62+1.73 -56.9% ; P=0,001
Увеличение	13.6% 92.8%	0%	0%
Снижение	7.2%	84.2%	100%
Без изменений		15.8%	0%

Показатели	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=19)	Группа 3 (n=24)
NGAL мочи исх. (нг/мл)	5.69±6.92	5.57±5.56	11.5+22.3
NGAL мочи ч/з 3мес Изменение в % от исх.	5.11±5.46 -10.2% ;. p >0,2	-	-
NGAL мочи ч/з 6 мес. Изменение в % от исх. Увеличение Снижение Без изменений	1.51±1.75 -73.5% от исх. p<0,001 0% 92.8% 7.2%	1.31±2.10 -75.9% от исх. p<0,001 0% 100% 0%	2.85+5.35 -75.2% от исх. p<0,001 4.4% 95.6% 0%

Напротив, значимое повышение биомаркера КИМ-1 имело место только в 3 случаях (13,6%) в группе пациентов получавших терапию иАПФ, а повышение NGAL - в одном случае (4,4%), при развитии симптоматики ОПП – в 3 группе терапии БКК. Эти случаи можно трактовать как случаи лекарственного взаимодействия и медикаментозного повреждения почек, поскольку во всех трех случаях для достижения целевых значений АД длительно назначались 3-4 гипотензивных препарата, помимо иАПФ и БКК, а их отмена приводила к нормализации концентрации мочевых биомаркеров и снижению сывороточного креатинина.

Выводы. Данные нашего исследования свидетельствуют о целесообразности и перспективности диагностики медикаментозного повреждения почек с применением мочевых биомаркеров КИМ-1 и NGAL при любом значительном (более 25-30% от исходного) повышении уровня сывороточного креатинина, для проведения своевременной коррекции лекарственной терапии и отмены нефротоксичных комбинаций препаратов.

Список литературы

1. Биомаркеры нефротоксичности: роль и значимость в диагностике лекарственного повреждения почек / О. В. Муслимова [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. 2021. Т. 9, № 4. С. 173–184. URL: https://doi.org/10.30895/2312-7821-2021-9-4-173-184 (дата обращения: 20.09.2025).

2. Cohuet G., Struijker-Boudier H. Mechanisms of target organ damage caused by hypertension: therapeutic potential // Pharmacol Ther. 2006. Vol. 111, № 1. PP. 81–98.

3. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease / T. E. Cooper [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. 2023. Vol. 7, № 7. P. CD007751.

4. Cravedi P., Ruggenenti P., Remuzzi G. Which antihypertensive drugs are the most nephroprotective and why? // Expert Opin Pharmacother. 2010. Vol. 11, № 16. PP. 2651–2663.

5. Urine biomarkers of tubular injury do not improve on the clinical model predicting chronic kidney disease progression. CRIC Study Investigators; CKD Biomarkers Consortium / C. Y. Hsu [et al.] // Kidney Int. 2017. Vol. 91, № 1. PP. 196–203.

6. Toto R. D. Treatment of hypertension in chronic kidney disease // Semin Nephrol. 2005. Vol. 25, № 6. PP. 435–439.

АКТУАЛЬНОСТЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКИ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА ИРИНОТЕКАНОМ

С.М. Жучкова[1, 2], С.И. Павлова[1], С.А. Орлова[2], Д.С. Абржин[1, 2], Д.О. Долгов[1, 2], Н.Г. Емеева[2]

[1]Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия;

[2]Республиканский клинический онкологический диспансер, Чебоксары, Россия

Аннотация. В статье представлены предварительные результаты исследования вариантов генов фермента уридинфосфат-глюкуронозил трансферазы (UGT1A1) у жителей Чувашской Республики. Ген *UGT1A1* принимает участие в биотрансформации большого числа лекарственных препаратов, среди которых и противоопухолевые средства (например, иринотекан). Выявлена частота носительства аллеля *28 среди жителей Чувашии, ассоциированного с повышенным риском нежелательных реакций (нейтропении и диареи) на иринотекан.

Ключевые слова: колоректальный рак, иринотекан, фармакогенетическое тестирование, UGT1A1, персонализированная терапия.

RELEVANCE OF PHARMACOGENETIC TESTING OF PATIENTS OF THE CHUVASH REPUBLIC DURING CHEMOTHERAPY OF COLORECTAL CANCER WITH IRINOTECAN

S.M. Zhuchkova[1, 2], S.I. Pavlova[1], S.A. Orlova[2], D.S. Abrzhin[1, 2], D.O. Dolgov[1, 2], N.G. Emeeva[2]

[1]I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;

[2]Respublikanskij klinicheskij onkologicheskij dispanser, Cheboksary, Russia

Abstract. This article presents preliminary results from a study of gene variants encoding the uridine phosphate-glucuronosyl transferase (UGT1A1) enzyme in residents of the Chuvash Republic. The UGT1A1 gene is involved in the biotransformation of a large number of drugs, including anticancer agents (e.g., irinotecan). A high frequency of the *28 allele, associated with an increased risk of adverse reactions (neutropenia and diarrhea) to irinotecan, was identified among residents of Chuvashia.

Keywords: colorectal cancer, irinotecan, pharmacogenetic testing, UGT1A1, personalized therapy.

Введение. Лидирующие позиции по заболеваемости и смертности в РФ занимает колоректальный рак (КРР) (заболеваемость – 30,2 на 100 тыс. населения в 2023 г, смертность – 27,3 на 100 тыс. населения в 2023 г) [1].

В Чувашии с населением 1 159 768 человек заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) ободочной кишки и прямой кишки зарегистрирована на 5 и 7 местах (30,8 и 23,1 на 100 тыс. населения, соответственно), причем заболеваемость раком прямой кишки превышает среднероссийские показатели (23,1 *vs.* 22,6 на 100 тыс. населения) [2].

Среди режимов химиотерапии КРР распространены схемы с иринотеканом – FOLFIRI и их модификации. Терапевтический эффект иринотекана связан с образованием в организме его активного метаболита SN-38, который подвергается глюкуронированию UGT1A1, дезактивируется и выводится [3]. Ген *UGT1A1* характеризуется популяционным разнообразием в отношении количества динуклеотидных повторов ТА в промоторной (регуляторной) области гена. Наиболее частым является аллель, содержащий 6 повторов ТА. Порядка 25-40% аллелей *UGT1A1* представлены верси-

ей с 7 ТА-динуклеотидами. Аллель (ТА)7 (обозначаемый как UGT1A1*28) ассоциирован с пониженной экспрессией UGT1A1 [5, 7]. Редкие аллели 5 ТА-повторов (UGT1A1*36) ассоциированы с повышенным уровнем экспрессии фермента, а 8 ТА-повторов (UGT1A1*37) – с пониженным уровнем его экспрессии [6].

Цель. Оценить распространённость полиморфизмов гена *UGT1A1* среди жителей Чувашской Республики для широкого внедрения фармакогенетического тестирования при назначении иринотекана пациентам с КРР.

Материалы и методы. В выборку вошли 195 лиц, проживающих в Чувашской Республике (86 мужчин и 109 женщин), среди которых 153 пациента с колоректальным раком и 42 здоровых добровольца. У всех обследованных выполнен забор венозной крови. Молекулярно-генетическое исследование осуществлялось с использованием метода ПЦР в реальном времени для оценки числа ТА-повторов в промоторной зоне гена *UGT1A1*. Для работы применялись коммерческие наборы «Вектор-Бест-Волга», имеющие регистрационное удостоверение. Каждый участник заполнил информированное добровольное согласие.

Результаты и обсуждение. Предварительный анализ показал, что среди обследованных доминировал генотип *1/*1, который выявлен у 46% участников. Носительство аллеля *28 в гетерозиготном состоянии наблюдали среди 43% обследованных. Гомозиготный вариант *28/*28 установлен у 9,2% лиц. Обнаружены редкие варианты *UGT1A1* – *28/*37 (1%) и *1/*36 (0,8%).

В клинических рекомендациях для лечения пациентов с КРР имеется указание на целесообразность проведения генотипирования пациентов на носительство полиморфных вариантов гена *UGT1A1* перед назначением иринотекана [4]. Это связано с тем, что при гетерозиготном/гомозиготном (в большей степени) носительстве аллеля *UGT1A1*28* нарушается соотношение между свободной и глюкурон-конъюгированной формой SN-38 (медленный метаболизм), что клинически проявляется нейтропенией, тяжёлая диарей, тошнотой и рвотой [5].

Полученные предварительные данные свидетельствуют, что среди жителей Чувашии доля обследованных с потенциально высоким риском осложнений при терапии иринотеканом может быть значимым. Это подчёркивает актуальность фармакогенети-

ческого тестирования по гену *UGT1A1* перед началом противоопухолевой терапии в режиме FOLFIRI и их модификации.

Выводы. Предварительные результаты распространенности полиморфизмов гена *UGT1A1* среди жителей Чувашской Республики демонстрируют высокую частоту носительства аллеля *28, что является основанием для внедрения тестирования в рутинную практику онкологического диспансера. Персонализированный подход позволит повысить безопасность терапии, снизить частоту нейтропений и улучшить исходы лечения.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна [и др.]. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с.

2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с.

3. Прикладная фармакогенетика : сб. ст. / под ред. Д. А. Сычева. М. : Триада, 2021. 496 с.

4. Рак прямой кишки : МКБ 10: C20, D01.2, D37.5 : клинические рекомендации [Электронный ресурс] / Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России», Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Российское общество специалистов по колоректальному раку. М., 2025. 142 с. / Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ : [сайт]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/554_4 (дата обращения: 19.09.2025).

5. UGT1A1 6 and UGT1A1 28 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: A meta-analysis / Y. Yang [et al.] // Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2018. Vol. 14, № 5. P. e479-e489.

6. Belinostat Therapy and UGT1A1 Genotype [Электронный ресурс] / M. Kane [et al.] // Medical Genetics Summaries. 2023. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK593302/ (дата обращения: 19.09.2025).

7. Correlation between UGT1A1 gene polymorphism and irinotecan chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a study from Guangxi Zhuang / S. J. China Chen [et al.] // BMC Gastroenterology. 2020. Vol. 20. P. 96.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА В УСЛОВИЯХ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

К.Д. Загнет, О.С. Левченкова, В.Е. Новиков
Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

Аннотация. В статье изложены данные ретроспективного исследования фармокотерапии СД 2 типа у пациентов старше 60 лет, проживающих в условиях геронтологического центра. Проведен анализ соответствия реальной клинической практики клиническим рекомендациям.

Ключевые слова: гериатрические пациенты, сахарный диабет, сахароснижающие препараты.

THE PHARMACOTHERAPY OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 IN THE GERONTOLOGY CENTER

K.D. Zagnet, O.S. Levchenkova, V.E. Novikov
Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Abstract. The retrospective study data of type 2 diabetes mellitus pharmacotherapy in patients over 60 years old living in the gerontological center are presented in the paper. The analysis of the compliance of real-world clinical practice with the clinical guidelines is conducted.

Keywords: geriatric patients, diabetes mellitus, hypoglycemic drugs.

Введение. Рост продолжительности жизни населения сопровождается ростом больных сахарным диабетом (СД) 2 типа в пожилом и старческом возрасте. Изучение реальной терапии СД 2 типа и поиск путей ее совершенствования является актуальной задачей, особенно для лиц, проживающих в домах престарелых.

Цель: изучить данные рутинной клинической практики терапии СД 2 типа у пациентов, проживающих в геронтологическом центре.

Материалы и методы: изучены данные 73 историй болезни пациентов, имеющих диагноз СД 2 типа, проживающих в Смоленском областном государственном бюджетном учреждении «Геронтологический центр «Вишенки». Данные вносились и обрабатывались в Microsoft Excel v. 2021.

Результаты и обсуждение. Согласно историям болезни коморбидные гериатрические пациенты с СД 2 типа (пожилые – 60%, старческого возраста – 38%, долгожители 2%) принимают более 5 препаратов из разных фармакологических групп. Что касается фармакоэпидемиологии сахароснижающих препаратов (ССП), то в исследуемой когорте большинство пациентов принимают синтетические ССП – 52 человека (59,8%): в виде монотерапии – 36 человек (41,4%), комбинацию двух ССП – 14 человек (16,1%), 2 пациента принимают 3 ССП одновременно (3,4%). Двумя наиболее широко представленными классами синтетических ССП являются бигуаниды – метформин и производные сульфонилмочевины (ПСМ) – гликлазид и глибенкламид. В виде монотерапи их получали 25 и 8 пациентов соответственно, а в комбинации еще 12 пациентов. Высокий процент назначения метформина соответствует мировым и отечественным клиническим рекомендациям, где он является препаратом первой линии при СД 2 типа у лиц гериатрического возраста, особенно с избыточной массой тела и выраженной гипергликемией натощак [1, 3]. Метформин не стимулирует секрецию эндогенного инсулина, поэтому он не вызывает ни гипогликемию, ни гиперинсулинемию. Однако в комбинации с препаратами ПСМ, риск развития гипогликемии повышается, что требует корректировки дозировок [2]. Из числа исследуемых, 12 человек принимают такую комбинацию, которая может быть рассмотрена на предмет деинтенсификации при условии достижения индивидуальных целей сахароснижающей терапии. Следует отметить, что 3 из них были переведены на комбинированную терапию с инсулинотерапии, что отвечает принципам рационального депрескрайбинга. ПСМ, в первую очередь глибенкламид, характеризуются не только максимальным риском развития гипогликемии у пожилых в сравнении с другими ССП, но и не безопасны в отношении риска переломов костей, повышения массы тела и негативного влияния на когнитивные функции [2, 4]. Рациональность использования данной группы ССП для лиц старше 60 лет должна быть переоценена и может быть оправдана в случае неэффективности других ССП или в качестве альтернативы инсулинам. Современные группы гипогликемических препаратов, такие как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4),

ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) представлены единичными случаями использования, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) не назначаются. Так, среди ингибиторов ДПП-4 два пациента получают алоглиптин в составе комбинированной сахароснижающей терапии, при этом одному пациенту он назначен с ПСМ – гликлазидом, второму совместно с метформином и глимепиридом. Ингибиторы ДПП-4 характеризуются рядом преимуществ, важных для пожилых пациентов: благоприятный профиль безопасности в отношении развития гипогликемии, изменения массы тела, риска сердечно-сосудистых событий, но их эффективность в достижении нормогликемии часто бывает недостаточной, поэтому комбинированная терапия оправдана. Ингибиторы НГЛТ-2 применяют 4 пациента: два пациента находятся на дапаглифлозине в качестве монотерапии, один пациент принимает его вместе с метформином, ещё один получает тройную комбинацию, включающую кроме дапаглифлозина и метформина глибенкламид. Все пациенты с СД 2 типа в геронтологическом центре имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, поэтому кардиопротективный эффект иНГЛТ-2 мог бы быть преимуществом для большего количества лиц. При этом иНГЛТ-2 повышают риск урогенитальных инфекций, что особенно часто проявляется при недержании мочи, которое присутствует у гериатрических пациентов [3]. Кроме синтетических ССП 21 пациент центра получает инсулинотерапию, из них 9 человек совместно с метформином.

Выводы. Преимущественное назначение метформина соответствует терапии 1 линии согласно клиническим рекомендациям. Однако среди гериатрических пациентов центра по-прежнему наблюдается чрезмерное назначение ПСМ. В отношении лиц старше 60 лет следует рассматривать возможность более частого назначения современных классов ССП, таких как иНГЛТ-2, иДПП-4, а при ожирении 2-3 степени и арГПП-1, включая препараты с комбинированным механизмом действия и с меньшим риском желудочно-кишечных расстройств. Редкое использование современных классов ССП может быть связано с их высокой стоимостью и требует фармакоэкономического изучения.

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, О. Ю. Сухаревой. 12-й вып. М., 2025. 247 с.

2. Загнет К. Д., Новиков В. Е., Левченкова О. С. Риски фармакотерапии СД 2 типа в гериатрической практике // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2025. № 2. С. 25–36.

3. American Diabetes Association Professional Practice Committee 13. Older adults: standards of care in diabetes-2024 // Diabetes Care. 2024. Vol. 47. PP. 244–257.

4. Tian S., Jiang J., Wang J. Comparison on cognitive outcomes of antidiabetics for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // Diabetes Metab. Res. Rev. 2023. Vol. 39. P. e3673.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ САМАРКАНДСКОЙ ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

В.В. Косолапов, Ш.А. Имамов, Б.Х. Каландаров, А.Х. Имамов
Самаркандский региональный филиал
РСНПМЦПЗ РУз, Самарканд, Узбекистан

Аннотация. Рассматриваются современные подходы к персонализации психиатрической помощи населению Самаркандской области Республики Узбекистан. Учитывая социокультуральные, этнические и демографические особенности региона, предлагается инновационная модель персонализированного подхода лечения психических расстройств. Особое внимание уделяется внедрению мультидисциплинарного подхода телепсихиатрии и анонимного наблюдения на расстоянии по телефону. Подчеркивается важность межведомственного взаимодействия и подготовки клинических психологов в области персонализированной психиатрии. Персонализированный подход направлен на повышение эффективности психиатрической помощи и улучшение качества жизни пациентов. Обсуждаются возможности использования цифровых технологий и искусственного интеллекта для мониторинга состояния пациентов в режиме реального времени. Особое внимание уделяется вовлечению семьи и общества в процесс снижения стигматизации психических заболеваний и укреплению социальной поддержки. Подчеркивается необходимость повышения осведомленности

населения о законе оказания психиатрической помощи населению и правах больных, их родственников в выборе формы оказания психиатрической помощи.

Ключевые слова: персонализация, оптимизация, либерализация, психиатрическая помощь, население.

NEW APPROACHES TO PERSONALIZATION OF PSYCHIATRIC CARE TO THE POPULATION OF THE SAMARKAND REGION OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

V.V. Kosolapov, Sh.A. Imamov, B.Kh. Kalandarov, A.Kh. Imamov
Samarkand regional branch of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Health of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Samarkand, Republic of Uzbekistan

Abstract. The article examines modern approaches to the personalization of psychiatric care for the population of the Samarkand region of the Republic of Uzbekistan. Taking into account the sociocultural, ethnic, and demographic characteristics of the region, an innovative model of a personalized approach to the treatment and prevention of mental disorders is proposed. Special attention is given to the implementation of a multidisciplinary telepsychiatry approach and anonymous remote monitoring via telephone. The importance of interagency cooperation and the training of specialists in the field of personalized psychiatry is emphasized. The presented personalized approaches aim to improve the effectiveness of psychiatric care and enhance patients' quality of life. The article also discusses the potential use of digital technologies and artificial intelligence for real-time monitoring of patients' conditions. Particular attention is paid to involving families and society in reducing the stigma of mental illnesses and strengthening social support. Furthermore, the need to raise public awareness about the law on providing psychiatric care to the population and the rights of patients and their relatives in choosing the form of psychiatric care is highlighted.

Keywords: personalization, optimization, liberalization, psychiatric care, population.

Актуальность. Исследование вопроса оптимизации персонализированной психиатрической помощи населению является чрезвычайно актуальной проблемой современной психиатрии. В этом аспекте Решение Президента Республики Узбекистан

«О мерах по дальнейшему развития служб охраны психического здоровья населения» ставит перед органами здравоохранения задачу добиться повсеместного и полного удовлетворения потребностей жителей города и села высококвалифицированного психиатрического обслуживания и повышения его качества. Исходя из поставленных задач вышеуказанного решения президента требуется коренная реорганизация и персонализация психиатрической' помощи населению Самаркандской области. По мнению некоторых исследователей, одним из важнейших условий интенсификации психиатрической службы является персонализация психиатрической помощи населению. Таким образом, приорететной задачей современной психиатрии, ориентированная на будущее является персонализированный подход к оказанию психиатрической помощи населению.

Целью исследования является оптимизация применения персонализированной психиатрической помощи, её либерализация и преодоление всё ещё существующего психологического барьера между населением и психиатрической службой.

Материал и методы исследования. Клинико-статистическим методом изучены статистические отчёты (форма 10-SSV) Самаркандской областной психиатрической больницы за последние 10 лет (2015-2024 годы). Следует отметить, что с каждым годом отмечается динамика снижения продолжительности пребывания больного от 150 до 180 дней, до 60-90 дней. В 45%-50% больные находятся в стационаре 40-45 дней, а в 10%-15% случаях больные пребывают в пределах 15-20 дней. Статистические данные показывают, что средние показатели пребывания больного на койке составляет 33,1-33,5 дней. Из архивных данных известно, что согласно официальным документам СССР сроки пребывания больных на койке были определены до 365 дней и более. В настоящее время одновременно стационарное лечение получает 3,5%-5% больных находящиеся на учёте. Это указывает на то, что по сравнению с советским периодом прибывание больных на койке в настоящее время сократились в 5-10 раз.

Результат и обсуждение. Разработанные ещё в советский период принципы диспансерного учета и динамического наблюдения за пациентами предусматривали целый ряд неоправданных медико-социальных ограничений, которые закономерно

формировали у населения негативное отношение к психиатрической службе. Неизбежно приводил к негативному отношению больных, особенно сельского, их родственников к контактам с врачами-психиатрами, особенно на дому.

В Республике Узбекистан за последние 15–20 лет произошла существенная интенсификация и гуманизация психиатрической помощи населению, о которой свидетельствует либерализация хранения статистических данных психически больных в госуслугах и они доступны всем интересующим сторонам.

В настоящее время около половины выявленных психиатрической службой больных составляют пациенты с пограничными (лёгкими) психическими расстройствами, которые увеличиваются адекватно росту населения. Этот статистический показатель указывает на доступность психиатрической помощи населению.

В связи новым персонализированным подходом в психиатрической службе введены категории «консультируемые» больные, которые получая необходимую квалифицированную психиатрическую помощь, не становятся учётными больными. Этот персонализированная модель создаёт свободный выбор для пациентов и снимает психологический барьер между больными, их родственниками и психиатрической службой.

Следует особо отметить, что положительный опыт требует постоянной оптимизации персонализированного подхода, совершенствования лечебных методов и отвечает современным требованиям больных и общества.

Таким образом, оказание персонализированной психиатрической помощи требует разработки основные медико-социальные критерии взятия и снятие с учёта пациентов, которые отражают гуманизации психиатрической помощи населению области.

С учетом вышеизложенного предлагаем следующую схему персонального подхода регистрации, диспансерному наблюдению и снятие с учёта душевно больных.

Статистическая регистрация обращающихся по поводу психических расстройств осуществляется индивидуально с учётом мнения родственников и желания больных. Следует отметить, что в связи с персонализацией оказания психиатрической помощи значительно возросла роль клинических-психологов в

структуре психоневрологических диспансеров и психиатрических лечебниц.

Весь контингент больных, получающих персонализированную стационарную и амбулаторную оптимизированную психиатрическую помощь в зависимости от степени тяжести психического расстройства подразделяется на две категории: 1) Консультируемые (амбулаторные) больные, т.е. не учётные. Консультируемые больные в приоритетном порядке нуждаются в персонализированном подходе лечения, периодическом анонимном общении по телефону с врачем-психиатром и консультативной помощи клинических психологов. Следует особо подчеркнуть, что консультируемые больные не подлежат статистической регистрации, но имеют право периодически обращаться за психиатрической помощью. 2) Пациенты, подлежащие обязательному диспансерному учету и динамическому наблюдению нуждаются специализированном лечении и динамическом наблюдении. К этой категории относятся больные с антисоциальным поведением, нуждающиеся в активной терапии, и в проведении обязательных мероприятий по социально-трудовой реабилитации. В этом заключается сущность персонализации, либерализации и гуманизации психиатрической помощи населению.

Таким образом, предложенная упрощенная схема взятия и снятия с учёта психических больных, основанная на свободном выборе, персонализированная модель полностью себя оправдывает. Следует особо подчеркнуть, что группы динамического наблюдения постоянно обновляется с целью лучшей организации работы по персонализированному оказанию психиатрической помощи населению.

Нами предлагается выделять следующие группы психически больных для персонализированного диспансерного наблюдения.

1. Группа с частыми госпитализациями. Эти больные составляют около 3,5-5% всех учтенных пациентов. Их отличает большая частота обострений заболевания с антисоциальным агрессивным поведением, приводящих к стационированию 2-3 раза в год, которые составляют свыше 90% от общего количества случаев госпитализаций. Учитывая частоту госпитализаций, глубину психических расстройств, антисоциального поведения и социальной дезадаптации, эту группу пациентов можно

назвать “стационарные больные”. Но следует отметить, что качественная терапия и длительная ремиссия являются надёжными критериями профилактики повторных приступов больных психическими заболеваниями.

2. Группа амбулаторного лечения характеризуются кратковременными и лёгкими признаками заболевания, которым необходимо персонализированное амбулаторное лечение. Проведенные персонализированные терапевтические, психологические мероприятия в амбулаторных условиях является наиболее инновационным методом социальной помощи и не ограничивает права и обязанности личности пациентов.

Следует отметить, что основной целью врача-психиатра при определении различия между первой и второй группами динамического наблюдения является выбор персонализированной амбулаторной или поддерживающей терапии на дому. Указанные две группы персонализированной специализированной терапии в определенной степени отражает гумманизацию оказания психиатрической помощи населению и восстановление социально-трудового статуса как в семье, так и в обществе. Это и есть истинная персонализация оказания психиатрической помощи населению.

Достигнутые успехи по персонализации терапевтических методов имеют особое социальное значение и во многом определяют уровень организации психиатрической помощи населению. Следовательно, цели персонализации оказания психиатрической помощи могут быть достигнуты при объединении усилий государства, общества и специализированных лечебных учреждений. По нашему мнению, бесконтактное наблюдение по телефону, видеосвязи за психическим больными является инновационным и перспективным методом оказания психиатрической помощи населению. Клинические и диагностические критерии предполагают определение уровня целесообразности применения персонализированной модели к взятию или снятию с учёта лиц с психическими расстройствами. Прогностическая оценка эффективности персонализированной терапии, основанная на нозологической квалификации болезни, позволяет предвидеть дальнейшее развитие и будущий исход заболевания. Иными словами, решение о применении персонализированного

подхода к специализированной и психологической помощи лицам и терапии лиц с психическими нарушениями должны основываться на функциональном диагнозе. Поэтому постановка на учет в значительной части случаев целесообразно осуществлять не в момент первичного осмотра, а в процессе динамического наблюдения больного.

Исходя из вышесказанного, мы предлагаем контингенты лиц, которые не обязательно ставить на учёт.

1. Неврозы, невропатии у детей раннего возраста, невротические реакции.

2. Психопатии компенсированные, патохарактерологические реакции, патологические развития личности без нарушений социальной адаптации.

3. Экзогенно-органические и соматогенные с неврозоподобными состояниями и непсихотическими расстройствами.

4. Больные с неврозо- и психопатоподобными формами шизофрении без тенденции к их усложнению. Их можно отнести к группе “консультируемые” больные.

5. Исключаются также с учета пациенты с исходами болезни в практическое выздоровление и длительные ремиссиями (свыше 5 лет) при эпизодической шизофрении.

6. Лица, страдающие кратковременными депрессивными эпизодами, биполярными расстройствами настроения, маниакально-депрессивный психоз с ремиссией более 5 лет.

7. Больные соматоформными расстройствами лёгкой степени без суицидальных мыслей и намерений.

8. Лица с задержкой умственного развития легкой степени без асоциального поведения и стойкой социальной адаптации.

Таким образом, больных не нуждающихся в постановке на диспансерный учет, следует решить только при оценке комплекса критериев: сохранность у больных основных связей в семье, производственных отношений, способность к самокоррекции поведения в соответствии с принятыми в обществе нормами. Для детей и подростков критериями не взятие на учёт являются возможность усвоения программы обещобразовательной школы, достаточная адаптация в детских учреждениях, школе, среднеспециальных и высших учебных заведений.

Психические нарушения непсихотического, пограничного уровня с сохранным социальным функционированием личности должны сравниваться с соматическими заболеваниями. Поэтому эти лица не должны очно наблюдаться, а общение необходимо проводить по телефону анонимно, потому что приход к ним сотрудников психодиспансера является морально-психологической травмой. Таким образом, больные с лёгкими психическими расстройствами не ограничены в социально-юридических, правах и допуска к отдельным профессиям, получение ими того или иного образования прав на вождение автотранспорта и выезда за границу.

Следовательно оптимизация персонализированного моделя является перспективным медико-социальным, направлением оказания психиатрической помощи населению, ориентированное на будущее.

Выводы

1) Важно учитывать уникальные культурные, религиозные и социальные особенности населения Самаркандской области при разработке методов психиатрической помощи. Персонализированный подход, который интегрирует традиционные ценности и современные психотерапевтические практики, повысит эффективность лечения и снизит уровень стигматизации психических заболеваний среди населения.

2) В условиях отдаленности некоторых районов и нехватки квалифицированных специалистов, внедрение телемедицины и цифровых платформ значительно улучшит доступность психиатрической помощи. Это обеспечит эффективное дистанционное консультирование и мониторинг состояния пациентов, а также повысит качество и персонализацию лечения.

3) Развитие и внедрение персонализированной психиатрической помощи требует создания многопрофильных команд, включающих психиатров, психологов, социальных работников и других специалистов. Также важным аспектом является регулярное повышение квалификации медицинских работников для эффективного применения современных методов и улучшения качества психиатрической помощи.

Список литературы

1. Хендерсон Фримен Х. Дж., Рутс В. База данных ВОЗ/ЕВРО относительно тенденций развития служб психического здоровья // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2001. Т. 101, № 4. С. 65–70.

2. Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования пациентов при шизофрении, шизотипических и бредовых расстройствах / Т. В. Докукина [и др.] // Душевные расстройства: от понимания к коррекции и поддержке : материалы регион. науч. конф. Ростов н/Д., 2018. С. 71–74.

3. Ястребова В. В. Взаимосвязь мотивации, дефицитарной симптоматики и социального функционирования у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. М., 2016.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

С.И. Кудряшов, Л.М. Карзакова
Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Аннотация. Ритуксимаб продемонстрировал наилучшую эффективность в качестве средства повторной терапии при лечении часто рецидивирующей/персистирующей мембранозной нефропатии с нефротическим синдромом. Величины относительного риска достижения ремиссии в ответ на терапию часто рецидивирующего/персистирующего нефротического синдрома составили: при назначении комбинации глюкокортикостероидов с циклофосфамидом – 0,2; такролимуса с глюкокортикостероидами – 1,0; ритуксимаба – 12,3.

Ключевые слова: мембранозная нефропатия, нефротический синдром, ритуксимаб, ингибиторы кальциневрина.

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF DIFFERENT TYPES OF THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MEMBRANOUS NEPHROPATHY

S.I. Kudryashov, L.M. Karzakova
I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract. Rituximab demonstrated the best efficacy as a means of repeated therapy in the treatment of frequently recurrent/persistent

membranous nephropathy with nephrotic syndrome. The values of the relative risk of achieving remission in response to therapy of frequently recurrent/persistent nephrotic syndrome were: when a combination of glucocorticosteroids with cyclophosphamide was prescribed – 0.2; tacrolimus with glucocorticosteroids – 1.0; rituximab – 12.3.

Keywords: membranous nephropathy, nephrotic syndrome, rituximab, calcineurin inhibitors.

Введение. Мембранозная нефропатия (МН) – наиболее частый морфологический вариант гломерулонефритов (ГН), клинически протекающих с нефротическим синдромом, в европеоидной популяции [1]. Несмотря на значительные достижения в разработке новых методов лечения ГН, проблема эффективного лечения МН все еще остается нерешенной [2].

Целью исследования явилась оценка результатов использования препаратов различных фармакологических групп в терапии МН с НС.

Материал и методы. В когорту исследования были включены 111 пациентов активным НС, развившимся на фоне МН. Иммуносупрессивная терапия была назначена при поступлении в стационар и продолжена в амбулаторных условиях. Клинико-лабораторные показатели эффективности лечения анализировались спустя 24 месяца от начала лечения в пяти подгруппах пациентов, получавших: 1) комбинацию ГКС с циклофосфамидом, 2) такролимус в сочетании с глюкокортикостероидами (ГКС), 3) ритуксимаб, 4) ГКС и 5) только ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) без иммуносупрессивных препаратов.

Результаты и обсуждение. Оценка результатов лечения через 24 месяца от начала лечения показала, что в группе пациентов, у которых наблюдалась рефрактерность к терапии, 53 человека получали иммуносупрессивную терапию, в то время как в группе пациентов с чувствительным к лечению НС, достигшим ремиссии – 58. 25 пациентов получали только препараты, ингибирующие РААС. 98 (69%) пациентов получали инициальную терапию, 38 (31%) – лечение рецидива НС или персистирующего НС. В группе пациентов с чувствительным к лечению НС наилучшие результаты лечения (уменьшение числа рецидивов,

замедление прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), снижение суточной протеинурии, лучший иммуносупрессивный эффект, проявляющийся увеличением числа Treg-клеток), наблюдались у лиц, получавших в качестве иммуносупрессивной терапии ритуксимаб. Несколько меньше была эффективность комбинированной терапии ГКС с циклофосфамидом. Наихудший ответ на лечение был у пациентов, получавших стероидную терапию. Лучшие, чем у последних, результаты лечения в подгруппе пациентов, получавших лишь ингибиторы РААС (меньшая частота рецидивов НС, меньшее значение суточной протеинурии, большее содержание Treg-клеток), объясняются тем, что в данную подгруппу были включены преимущественно лица с дебютом активного НС и с низким риском прогрессирования заболевания, при которых высока вероятность спонтанной ремиссии заболевания. Ритуксимаб и другие препараты, направленные против CD20, вызывают разрушение $CD20^{+}$-В-клеток на ранних и промежуточных стадиях, замедляя переход в поздние В-клетки, снижают образование аутоантител, уменьшая повреждение подоцитов – основное звено патогенеза МНП [3].

Группы пациентов с рефрактерным НС и пациентов, достигших ремиссии НС, отличались по использованным для лечения фармакологическим группам препаратов: при лечении рецидивирующего/персистирующего НС в группе пациентов, достигших ремиссии, чаще был использован ритуксимаб, но реже комбинация ГКС с циклофосфамидом, по сравнению с группой пациентов с рефрактерным НС. Величины относительного риска (ОР) достижения ремиссии в ответ на терапию часто рецидивирующего/персистирующего НС составили: при назначении комбинации ГКС с циклофосфамидом – 0,2; такролимуса с ГКС – 1,0; ритуксимаба – 12,3. Следовательно, вероятность достижения ремиссии при использовании ритуксимаба в качестве средства повторной иммуносупрессивной терапии при часто рецидивирующем/персистирующем течении НС выше в 12,3 раза, в то время как при назначении ГКС с циклофосфамидом ниже в 5 раз (1/0,2 = 5), по сравнению с другими иммуносупрессивными препаратами (ритуксимаб, такролимус в сочетании с ГКС). Расчет ОР достижения ремиссии в ответ на инициальную терапию НС различными лекарственными препаратами

не проводился ввиду того, что на выбор препарата для инициальной терапии влияла преимущественно степень риска прогрессирования ХБП: ГКС с циклофосфамидом назначали пациентам с высоким риском прогрессирования ХБП, ГКС – при умеренном риске, а ингибиторы РААС – при низком риске, при котором высока вероятность спонтанной ремиссии.

Итак, ритуксимаб продемонстрировал наилучшую эффективность при лечении МН с НС и может позиционироваться как препарат выбора для лечения рецидивирующего/персистирующего НС.

Список литературы

1. Treatment with rituximab in idiopathic membranous nephropathy / M. Fiorentino [et al.] // Clin Kidney J. 2016. Vol. 9. PP. 788–793.

2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases // Kidney Int. 2021. Vol. 100, № 4S. PP. S1–S276.

3. Rojas-Rivera J. E., Ortiz A., Fervenza F. C. Novel Treatments Paradigms: Membranous Nephropathy // Kidney Int Rep. 2023. Vol. 8, № 3. PP. 419–431.

РОЛЬ ATC/DDD-МЕТОДОЛОГИИ В ОПТИМИЗАЦИИ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

О.С. Кузнецова, С.В. Мальчикова
Кировский государственный медицинский университет,
Киров, Российская Федерация

Аннотация. Проведено фармакоэпидемиологическое исследование потребления антимикробных препаратов на базе многопрофильного стационара КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница». Применялась ATC/DDD-методология для оценки потребления антибактериальных лекарственных средств в целях оптимизации терапии. Выявлено, что в 2020 году общее потребление антимикробных препаратов составило 39,23 DDD/100к/д. Далее в исследование были включены образовательные и административно-регулирующие мероприятия. В 2023 году данный показатель сни-

зился на 22% и составил 30,77 DDD/100к/д. Авторы приходят к выводу, что проведение фармакоэпидемиологического исследования с использованием АТС/DDD-методологии целесообразно для оптимизации антимикробной терапии для повышения качества оказания медицинской помощи больным.

Ключевые слова: АТС/DDD-методология, антимикробная терапия, клиническая фармакология.

THE ROLE OF ATC/DDD-METHODOLOGY IN OPTIMIZING ANTIMICROBIAL THERAPY IN MULTIDISCIPLINARY IN-PATIENT HOSPITAL CARE

O.S. Kuznetsova, S.V. Malchikova
Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

Abstract. Pharmacoepidemiological research into the consumption of antibacterial agents was conducted at the multidisciplinary in-patient facility of "Kirov Regional Clinical Hospital". ATC/DDD-metodology was applied to evaluate the consumption of antibacterial medicines in order to optimise the therapy. It was found that in the year 2020 the overall consumption of antibacterial medicines accounted for 39,23 DDD. Thereafter educational and administrative regulatory activities were involved in the research. In 2023 this value decreased by 22% and accounted for 30,77 DDD. The author therefore concludes that pharmacoepidemiological research with the use of ATC/DDD-methodology is advisable for optimising antimicrobial therapy in order that the quality of healthcare could be improved.

Keywords: ATC/DDD-metodology, antimicrobial therapy, clinical pharmacology.

Введение. Значимый рост устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний к антимикробным препаратам (АМП), отмечающийся в последние десятилетия, рассматривается специалистами как глобальная угроза для систем общественного здравоохранения во всем мире. Согласно экспертным оценкам в 2021 году 4,71 млн. смертей были связаны с антимикробной резистентностью (АМР), включая 1,14 млн. смертей, вызванных АМР. Согласно прогнозу, во всем мире в 2050 году примерно 1,91 млн. составит смертность, обусловленная АМР, и 8,22 млн. смертность, связанная с АМР. Неудивительно, что объемы потребления АМП увеличиваются в мировом масштабе.

Распоряжением Правительства от 25.09.2017 г. в нашей стране утверждена «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года», определяющая государственную политику по предупреждению и ограничению распространения устойчивости микроорганизмов к АМП, химическим и биологическим средствам. Одним из приоритетных направлений стратегии является «... обеспечение рационального назначения и применения противомикробных препаратов в здравоохранении; недопущение нецелевого применения противомикробных препаратов в профилактических и иных целях».

В этих условиях регулярный мониторинг практики применения АМП приобретает особую актуальность. Данная публикация содержит результаты фармакоэпидемиологического исследования потребления АМП на базе многопрофильного стационара КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница» за 2020-2023 годы.

Цель исследования. Изучить потребление АМП в КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница» за 2020-2023 годы в целях оптимизации терапии.

Материалы и методы. Проведено фармакоэпидемиологическое исследование потребления АМП на базе многопрофильного стационара КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница» за 2020-2023годы. Применялась ATC/DDD-методология для оценки потребления АМП в целях оптимизации терапии. Данная методология является единым международным стандартом при проведении такого рода исследований, позволяя сравнить полученные результаты, как среди различных стационаров, так и в международном масштабе.

Анатомо-терапевтическая химическая классификация (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC) лекарственных средств разработана в 1976 г. норвежскими учеными и принята Всемирной организацией здравоохранения в 1982 г. В системе ATC используют международные непатентованные названия лекарственных средств. Каждому препарату в определенной лекарственной форме, составе и концентрации действующего вещества присваивается один ATC-код в соответствии с его пятиуровневой характеристикой.

DDD (Defined Daily Dose) – средняя поддерживающая доза препарата («техническая» единица измерения), которая была расчитана для пациентов с массой 70 кг и нормальными функциями органов и систем при использовании его по основному показанию у взрослых. Расчетные данные по средней поддерживающей дозе препарата (DDD) на 100 койко-дней не зависят от размера упаковки, торговых наименований, производителя, стоимости, от изменения койко-дня (так как производится перерасчет на количество проведенных койко-дней, что и позволяет оценивать динамику за несколько лет). Применяя ATC/DDD анализ, можно получить информацию о том, как действительно меняется объем и структура потребления антимикробных препаратов.

Результаты. В 2020 г общее потребление антимикробных препаратов в КОГБУЗ «КОКБ» состаило 39,23 DDD/100к/д. При расчете данного показателя не учитывались антибиотики, которые были использованы в отделении больных новой коронавирусной инфекцией, так как в марте 2022 года данное отделение было закрыто.

В наше исследование также были включены образовательные и административно-регулирующие мероприятия.

С целью определения изначального уровня знаний по вопросам клинической микробиологии, клинической фармакологии АМП, резистентности бактерий в ноябре 2021 года было проведено анкетирование врачей. Докторам было предложено ответить на 29 вопросов с вариантами ответов, где правильным является только один. Анкетирование прошли 116 врачей из 23 отделений. Средний балл по КОКБ составил 14,7. Только 4 отделения смогли дать более 70% правильных ответов. Минимальное количество правильных ответов составило 5 из 29, максимальное – 26 из 29.

В дальнейшем план обучающих мероприятий был построен с учетом результатов анкетирования, с акцентированием внимания на моментах, вызвавших наибольшие затруднения. Образовательный курс состоял из 4 лекций. Были подробно разобраны вопросы по антибиотикорезистентности, рациональной антибактериальной терапии, а также правила чтения результата микробиологического исследования.

После проведения цикла лекций, в 2022 году доктора (137 человек из 24 отделений) вновь прошли анкетирование. Средний бал по КОКБ составил 25,9. Уже 20 отделения смогли дать более 70% правильных ответов. Минимальное количество правильных ответов составило 9 из 29, максимальное – 29 из 29.

Одновременно с образовательным циклом по антибактериальной терапии был разработан формуляр антимикробных препаратов КОГБУЗ «КОКБ». В нем собрана краткая информация по каждому антимикробному средству, а именно: в какие органы и ткани проникает препарат, дозирование, а также подбор дозы при нарушении функции почек. Так как все пациенты Кировской области, которым требуется заместительная почечная терапия, поступают в КОКБ, то данный формуляр является востребованным среди врачей.

С целью снижения вероятности возникновения инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства и риска развития вторичной бактериальной резистентности в декабре 2022 года был разработан и внедрен в практику приказ «О применении антимикробных лекарственных средств для первичной профилактики инфекций в области хирургического вмешательства». Схемы периоперационной антибиотикопрофилактики были разработаны с учетом локального микробиологического мониторинга. До 2022 года в отделениях хирургического профиля периоперационная профилактика не проводилась, а подменялась антибактериальной терапией с «профилактической целью» после оперативного вмешательства от 5-ти до 7-ми дней.

После проведения вышеуказанных мероприятий вновь было рассчитано потребление АМП. В 2023 году данный показатель снизился на 22% и составил 30,77 DDD/100к/д.

Выводы. Проведение анализа с помощью ATC/DDD-методологии с расчетом использования препаратов на 100 койко/дней, дает четкую картину об изменениях потребления АМП с течением времени, позволяет оценивать эффективность обучающих программ и административных мер, направленных на оптимизацию антимикробной терапии. Результаты данного анализа будут использованы в расчете индекса лекарственной устойчивости наиболее значимых патогенов, определенных при локальном микробиологическом мониторинге.

Список литературы

1. Результаты проекта GLOBAL-PPS 2021 / Ю. А. Белькова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023. № 2. С. 150–158.

2. План мероприятий на 2019–2024 годы по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 марта 2019 г. № 604-р [Электронный ресурс] / Доступ из справ.-правовой системы «Гарант». URL: : www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/ (дата обращения: 22.09.2025).

3. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи : Российские клинические рекомендации / под ред. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. М. : ООО «Типография АМА-ПРЕСС», 2018. 156 с.

4. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050 / Mohsen Naghavi [et al.] // Lancet. 2024. Vol. 404, № 10459. PP. 1199–1226. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39299261/ (дата обращения: 20.09.2025).

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ПРИЕМОМ ФТОРХИНОЛОНОВ: АНАЛИЗ БАЗЫ ДАННЫХ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ

Ю.О. Кустов

Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

Аннотация. Последние годы свидетельствуют о возможных нежелательных реакциях (НР) фторхинолонов (ФХ) со стороны глаз, что требует пристального изучения профиля офтальмологических НР (ОНР). Цель: оценить профиль ОНР ФХ с использованием национальной базы спонтанных сообщений (СС). Методы: ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование СС, поступивших в подсистему «Фармаконадзор 2.0» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора (01.04.2019 – 01.03.2023). Всего выявлено 91 ОНР, из них 38,5% (n = 35) были связаны с левофлоксаци-

ном; 24,2% (n = 22) – с моксифлоксацином; 23,1% (n = 21) – с ципрофлоксацином. Наибольшая доля серьезных НР была отмечена для моксифлоксацина (100%, n = 9). Заключение: выявленные ОНР указывают на необходимость дополнительного мониторинга безопасности ФХ у пациентов, в особенности страдающих хронической патологией глазного аппарата.

Ключевые слова: фармаконадзор; нежелательные реакции; левофлоксацин; ципрофлоксацин; моксифлоксацин; макулярный отек; отслойка сетчатки.

FLUOROQUINOLONE-INDUCED OPHTHALMIC ADRs: SR DATABASE ANALYSIS

Yu.O. Kustov
Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Abstract. Recent years have seen reports of potential ocular adverse drug reactions (ADRs) associated with fluoroquinolones (FQs), necessitating a thorough investigation of their ophthalmic ADR (OADR) profile. Objective: To evaluate the OADR profile of FQs using a national spontaneous reporting (SR) database. Methods: A retrospective pharmacoepidemiological study of SRs submitted to the "Pharmacovigilance 2.0" subsystem of the automated information system (AIS) of Roszdravnadzor (04/01/2019 - 03/01/2023). Results: A total of 91 OADRs were identified. Of these, 38.5% (n = 35) were associated with levofloxacin, 24.2% (n = 22) with moxifloxacin, and 23.1% (n = 21) with ciprofloxacin. The highest proportion of serious OADRs was noted for moxifloxacin (100%, n = 9). Conclusion: The identified OADRs highlight the need for additional safety monitoring of FQs in patients, particularly those with chronic ocular conditions.

Keywords: pharmacovigilance, ADRs, levofloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin, macular oedema, retinal detachment.

Введение. Потребление ФХ демонстрирует уверенный рост как в России, так и в мире. Так, в 2010 г. на долю ФХ в госпитальном сегменте приходилось 18% объема потребления АБП в РФ, в 2022 – уже 29%; амбулаторное потребление ФХ остается стабильно высоким с 2008 г (18-20%) [1]. В основе высокого уровня потребления ФХ лежит их высокая эффек-

тивность в отношении широкого спектра возбудителей, а также возможность перорального назначения, что способствует их широкому использованию в амбулаторном звене. Высокая эффективность ФХ сопровождается вариабельной картиной безопасности: типичные НР включают нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и нервной системы. Фототоксичность и повреждение коллагеновых структур могут опосредовать окулотоксичность ФХ, что подтверждают данные ряда опубликованных работ [2, 4]. Цель нашего исследования - изучение профиля ОНР ФХ с использованием национальной базы спонтанных сообщений.

Материалы и методы. Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование спонтанных сообщений (СС), поступивших в подсистему «Фармаконадзор 2.0» автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора в период с 01.04.2019 по 01.03.2023 г и содержащих данные об ОНР ФХ. Статистический анализ включал методы описательной статистики (программное обеспечение - Microsoft Excel 2019). Исключались дубликаты и невалидные СС. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019.

Результаты. Общее число СС с ОНР, вызванными ФХ, составило 41. Общее количество подозреваемых ФХ - 5.Средний возраст пациентов составил 52,87±18,28 лет (мин – 5 лет, макс – 86 лет; медиана – 57 лет; IQR = 26), 48,78% (n = 20) – женщины, 51,22% (n = 21) - мужчины. Доля серьезных ОНР составила 83,52% (n = 76), из них госпитализация или ее продление 51,32% (n = 39), клинически значимое событие 43,42% (n = 33), угроза жизни 39,5 (n = 3), смерть 1,32 % (n = 1). Все включенные СС содержали ОНР (термин классификации MedDRA: «нарушения со стороны органа зрения»). Количество зарегистрированных ОНР составило 91, лидировали зуд в глазу (n = 9; 9,89%), отек век (n = 6; 6,59%), серозное отслоение сетчатки (n = 6; 6,59%) и отек роговицы (n = 5; 5,49%). Доля СС с ОНР, вызванными левофлоксацином, составила – 41,46% (n = 17). Мужской пол был указан в 10 (58,82%), женский – в 7 (41,18%). Средний возраст составил 56,33±21,2 лет (мин – 18 лет, макс – 86 лет; медиана – 57 лет;

IQR = 25,5). Общее число ОНР для левофлоксацина составило 41, лидировали отек век (n = 5; 14,29%), желтушность склер (n = 3; 8,57%), боль в глазу (n = 2; 5,71%), дефект роговицы (n = 2; 5,71%). Серьезные ОНР отмечались в 82,93% (n = 34). Исходы представлены преимущественно выздоровлением без последствий (n = 8; 47,06%) и улучшением состояния (n = 8; 47,06%). Доля СС с ОНР, вызванными ципрофлоксацином, составила – 29,27% (n = 12). Мужской пол был указан в 8 (66,67%), женский – в 4 (33,33%). Средний возраст составил 47,92±19,28 лет (мин – 5, макс – 71; медиана – 57; IQR = 20,5). Общее число ОНР для ципрофлоксацина составило 21, лидировал зуд в глазу (n = 7; 33,33). Серьезные ОНР отмечались в 91,67% (n = 11). Основные исходы: выздоровление без последствий (n = 9; 75%) и улучшение состояния (n = 2; 16,67%). В 1 СС (8,33%) исход представлен выздоровлением с последствиями.

Доля СС с ОНР, вызванными моксифлоксацином, составила – 21,95% (n = 9). Мужской пол указан в 5 (55,56%), женский – в 4 (44,44%). Средний возраст 55,33±12,16 лет (мин – 29 лет, макс – 74 года; медиана – 57 лет; IQR = 18). Общее число ОНР для моксифлоксацина составило 22, лидировали серозное отслоение сетчатки (n = 6; 27,27%), макулярный отек (n = 5; 22,73%), отек роговицы (n = 4; 18,18%). Серьезные ОНР отмечались в 100% (n = 9). Основной исход - выздоровление без последствий (n = 6; 66,67%).

Обсуждение. Для проанализированных серьезных ОНР (n = 76), была определен вклад каждого из исследуемых АБП: левофлоксацин (n = 22; 28,95%), моксифлоксацин (n = 22; 28,95%), ципрофлоксацин (n = 20; 26,32%), офлоксацин (n = 11; 14,47%), норфлоксацин (n = 1; 1,32%). Лидировали: зуд в глазу (n = 8; 10,53%), серозное отслоение сетчатки (n = 6; 7,89%), отек глаза (n = 4; 5,26%), макулярный отек (n = 5; 6,58%), отек роговицы (n = 4; 5,26%). Анализируя отдельные препараты, было выявлено, что наибольшая доля серьезных сообщений была зарегистрирована для моксифлоксацина (n = 22; 100%), среди которых лидировали: серозное отслоение сетчатки (n = 6; 27,27%), макулярный отек (n = 5; 22,73%), отек роговицы (n = 4; 18,18%). Результаты подтверждаются данными зарубежных работ: в исследовании Hitomi M. et al. (2019) авторы приходят к выводу,

что моксифлоксацин способен in vitro оказывать повреждающее действие на сосуды сетчатки, эндотелий роговицы, пигментные клетки и трабекулярную сеть глаза [3].

Выводы. Спектр офтальмологических НР варьирует в зависимости от назначаемого препарата. Необходим тщательный мониторинг дозирования АБП для пациентов с ранее диагностированными заболеваниями зрительного анализатора. В особенности это касается моксифлоксацина, поскольку для него наблюдалась наибольшая доля серьезных ОНР.

Список литературы

1. Потребление антимикробных препаратов в РФ в 2008–2022 гг.: фармакоэпидемиологическое исследование / Ю. М. Гомон [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023. Т. 25, № 4. С. 395–400.

2. Hinkle D. M. Re-assessing Evidence for Adverse Ocular Reactions Associated with Fluoroquinolones: Implications for Intracameral Use // Ocul Immunol Inflamm. 2022. Vol. 30, № 1. PP. 208–209.

3. Toxicities of and inflammatory responses to moxifloxacin, cefuroxime, and vancomycin on retinal vascular cells / H. Miyake [et al.] // Sci Rep. 2019. Vol. 9, № 1. P. 9745. URL: https://doi.org/10.1038/s41598-019-46236-2.

4. Tuğal-Tutkun İ, Altan Ç. Bilateral Acute Depigmentation of Iris (BADI) and Bilateral Acute Iris Transillumination (BAIT)-An Update // Turk J Ophthalmol. 2022. Vol. 52, № 5. PP. 342–347.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ЭНДОПРОТЕЗА

Л.В. Любимова[1], С.И. Павлова[2], Е.А. Микишанина[1, 2], Н.П. Прищепа[1], Е.А. Любимов[1], Н.Ю. Добровольская[1]

[1]ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России (г. Чебоксары), Чебоксары, Россия;

[2]Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Аннотация. Определение длительности антибиотикотерапии (АБТ) у пациентов с нестабильностью эндопротеза и отрицательным

результатом микробиологического исследования – актуальная проблема. *Цель* – оценка значимости лабораторных маркеров для определения длительности АБТ. *Материалы и методы*: 151 случай нестабильности эндопротезов крупных суставов с отрицательным результатом посева синовиальной жидкости на амбулаторном этапе. Определяли сывороточные СРБ и СОЭ, лейкоциты синовиальной жидкости; проводили мультиплексное ПЦР-исследование смывов с имплантатов. Согласно критериям ICM (2018) случаи распределяли на требующие длительной (≥6 недель, n = 43) или короткой (≤14 дней, n = 108) АБТ. *Результаты*. Выявлены достоверные различия (p < 0,0001) между группами по всем анализируемым показателям. Мультиплексная ПЦР показала высокую диагностическую эффективность (AUC = 0,889) с выявлением генов антибиотикорезистентности (11,6%). *Заключение*. Сочетание лабораторных маркеров с ПЦР-диагностикой позволяет оптимизировать длительность АБТ у пациентов с нестабильностью эндопротеза.

Ключевые слова: перипротезная инфекция; нестабильность эндопротеза; длительность антибиотикотерапии; мультиплексная ПЦР.

LABORATORY MARKERS FOR DETERMINING THE DURATION OF ANTIBIOTIC THERAPY IN INSTABILITY OF ENDOPROSTHESIS

L.V. Lyubimova[1], S.I. Pavlova[2], E.A. Mikishanina[1, 2], N.P. Prishchepa[1], E.A. Lyubimov[1], N.Yu. Dobrovol'skaya[1]
[1]FSBI «Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty» of MOH of Russia, Cheboksary, Russia;
[2]I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract. Determining the duration of antibiotic therapy (ABT) in patients with endoprosthesis instability and negative microbiological results is an urgent problem. *The aim* is to assess the significance of laboratory markers in determining the duration of ABT. *Materials and methods*: 151 cases of instability of large joint endoprostheses with negative synovial fluid culture results at the outpatient stage. Serum CRP and ESR, synovial fluid leukocytes were determined; a multiplex PCR test of washings from implants was performed. According to the ICM criteria (2018), cases were divided into those requiring long-term (≥6 weeks, n = 43) or short-term (≤14 days, n = 108) antibiotic therapy. *Results*: Significant differences (p < 0.0001) were found between the groups for all the analyzed indicators. Multiplex PCR showed high diagnostic efficiency (AUC = 0.889) with detection of antibiotic resistance

genes (11.6%). *Conclusion*: The combination of laboratory markers with PCR diagnostics allows for the optimization of the duration of antibiotic therapy in patients with endoprosthetic instability.

Keywords: periprosthetic joint infection; instability of endoprosthesis; duration of antibiotic therapy; multiplex PCR.

Введение. Дифференциальная диагностика асептической и инфекционной нестабильности эндопротеза - сложная задача, от которой зависит тактика лечения и длительность АБТ. Необоснованно длительная эмпирическая АБТ у пациентов с асептической нестабильностью повышает риски развития побочных реакций, антибиотикорезистентности и увеличивает финансовую нагрузку на систему здравоохранения [1]. Недостаточно длительная АБТ при культуронегативной перипротезной инфекции (ППИ) с частотой встречаемости 29,1% [2] ведет к рецидиву и повторным операциям. Актуальным является поиск объективных лабораторных критериев, позволяющих прогнозировать необходимость длительного курса АБТ.

Цель исследования: оценка значимости лабораторных маркеров для определения длительности АБТ.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное исследование включен 151 случай нестабильности имплантатов крупных суставов с отрицательным результатом посева синовиальной жидкости на амбулаторном этапе. Определяли сывороточные СРБ и СОЭ, лейкоциты синовиальной жидкости; в реальном времени проводили мультиплексное ПЦР-исследование смывов с имплантатов с ультразвуковой обработкой. Детекция возбудителей и генов антибиотикорезистентности выполнена с использованием наборов «БакСкрин УПМ» и «БакРезиста GLA». На основании комплексной интраоперационной оценки по критериям ICM (2018) случаи распределены в группы в зависимости от длительности АБТ: основная группа – длительная АБТ (≥6 недель, n = 43) и группа сравнения – короткая АБТ (≤14 дней, n = 108). Для статистического анализа использовали критерии Манна-Уитни, χ^2, ROC-анализ.

Результаты и обсуждение. По всем изучаемым показателям получены статистически значимые различия между группами ($p < 0,0001$) (Таблица).

Сравнительная характеристика лабораторных показателей в зависимости от требуемой длительности АБТ

Показатель	Основная группа (n=43)	Группа сравнения (n=108)	p
СРБ, мг/л	31,9 [18,1–62,3]*	2,9[1,8–5,2]*	<0,0001
СОЭ, мм/час	60 [33,5–74,5]*	19 [10–30]*	
Синовиальный цитоз, кл/мкл	12250 [4400–25900]*	150 [50–400]*	
Положительный микробиологический посев, n (%)	16 (37,2%)	0 (0,0%)	
Положительный результат ПЦР, n (%)	34 (79,1%)	2 (1,9%)	

**Me [Q1-Q3]*

ROC-анализ показал высокую чувствительность и специфичность порогового значения синовиальных лейкоцитов >3000 кл/мкл с AUC = 0,969, и их уровень является наилучшим критерием необходимости длительной АБТ. Сывороточные СРБ и СОЭ с AUC 0,909 и 0,869 соответственно также показали высокую диагностическую эффективность для определения длительности антимикробной терапии. Мультиплексная ПЦР как дополнительный метод исследования [3, 4] показала более высокую диагностическую эффективность в диагностике ППИ (OR = 158; 95% ДИ = 31–800; p < 0,0001): AUC для ПЦР – 0,889 против 0,686 при микробиологическом исследовании; у 11,6% пациентов выявлены гены антибиотикорезистентности (mecA), что потребовало коррекции эмпирической терапии.

Выводы. Определение лабораторных маркеров в сочетании с ПЦР-методом позволяет улучшить диагностику нестабильности эндопротеза при отрицательном микробиологическом посеве, корректировать длительность антимикробной терапии, снижая риски ее необоснованного назначения.

Список литературы

1. Parvizi J., Erkocak O. F., Della Valle C. J. Culture-negative periprosthetic joint infection // J Bone Joint Surg Am. 2014. Vol. 96, № 5. PP. 430–436.

2. Роль культуронегативной инфекции в структуре инфекционных осложнений после эндопротезирования коленных суставов / Л. В. Любимова и др. // Гений ортопедии. 2023. Т. 29, № 4. С. 402–409.

3. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: The Potential of Next-Generation Sequencing / M. Tarabichi [et al.] // J BoneJointSurgAm. 2018. Vol. 100, № 2. PP. 147–154.

4. Diagnostic accuracy of 16S rDNA PCR, multiplex PCR and metagenomic next-generation sequencing in periprosthetic joint infections: a systematic review and meta-analysis / F. Olearo [et al.] // Clin Microbiol Infect. 2025. Vol. 31, № 7. PP. 1115–1125.

АНАЛИЗ КОММЕРЧЕСКИХ И БЮДЖЕТНЫХ ПРОДАЖ БУДЕСОНИДА ЗА 2023–2024 гг.

Г.С. Розанова[1, 2], И.В. Жамборова[1, 2]
[1]Пущинский филиал ФГАОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Пущино, Россия;
[2]Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия

Аннотация. Работа посвящена анализу динамики реализации препарата будесонид на российском фармрынке за 2023–2024 г. Исследованы тенденции коммерческих продаж и государственных закупок. Методы включают обработку отчётности маркетологов и использование данных единого реестра государственных закупок Российской Федерации (ЕИС). Установлено, что препарат вошёл в группу лидеров продаж среди жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), существенно расширяя свою долю в классе средств для лечения органов дыхания (АТС-кода [R]). Выявлены высокие темпы роста продаж, особенно благодаря высокому спросу на бренд «Пульмикорт» компании AstraZeneca. Результаты подчеркивают важность будесонида в обеспечении потребностей российского здравоохранения.

Ключевые слова: бронхообструктивные заболевания, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, будесонид.

ANALYSIS OF COMMERCIAL AND BUDGET SALES OF BUDESONIDE FOR THE PERIOD 2023–2024

G.S. Rozanova[1, 2], I.V. Zhamborova[1, 2]
[1]Branch of the Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Pushchino, Russia;
[2]Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

Abstract. The study is focused on analyzing the dynamics of Budesonide drug sales in the Russian pharmaceutical market over the years

2023-2024. The research examines trends in both commercial sales and state procurement processes. Methodologically, it involves processing marketing reports and utilizing data from Russia's unified government procurement registry (EIS). It has been established that Budesonide entered the group of top-selling drugs among vital and essential medicines (VEM), significantly increasing its share within the class of respiratory system treatment medications (ATC code [R]). High rates of sales growth have been identified, particularly due to high demand for the brand Pulmicort produced by AstraZeneca. These findings highlight the importance of Budesonide in meeting healthcare needs in Russia.

Keywords: bronchial obstructive diseases, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, budesonide.

Актуальность. Настоящее исследование посвящено изучению динамики коммерческой и бюджетной реализации лекарственных препаратов под международным непатентованным наименованием (МНН) будесонид за временной интервал с 2023 по 2024 гг. [1-4].

Цель. Основной целью исследования является изучение тенденций изменения объемов реализации препарата будесонид на коммерческом рынке и оценка его присутствия в структуре государственных закупок.

Материалы и методы. Исследование базируется на статистическом анализе рыночной активности, проводимом на основании отчетов специализированного маркетингового агентства DSM Group, отражающих динамику розничного оборота продукции. Дополнительно проанализированы государственные закупки препарата будесонид, осуществляемые согласно официальному единому реестру закупок Российской Федерации (ЕИС), используя информационно-аналитический ресурс "Закупки", разработанный компанией Krasoft.

Результаты. Проведенное исследование показало устойчивый рост доли препаратов группы (R) ("Средства для лечения заболеваний дыхательных путей") в структуре коммерческих продаж: 12,4% в 2023 году и 12,1% в 2024 году. Среди отдельных представителей данной группы лидерские позиции закрепил препарат «Пульмикорт» (МНН: будесонид), чья рыночная доля увеличилась с 3,1% в 2023 году до 4,9% в 2024 году. Общий прирост товарооборота группы [R] за этот период составил 10,9%.

Препарат будесонид также впервые вошел в рейтинг двадцати наиболее популярных препаратов из списка жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП): в 2023 году объем продаж увеличился на 35,7%, достигнув показателя в 5,9 млрд рублей. Основным представителем данного класса являлся бренд «Пульмикорт», произведённый компанией AstraZeneca. В 2024 году прирост продаж препарата будесонид составил 73%, достигнув суммы в 10,2 млрд рублей, из которых 95% пришлось на торговое наименование «Пульмикорт».

Кроме того, было отмечено позитивное развитие ситуации и в сфере государственных закупок: объем поставок препарата будесонид вырос с 0,8 млрд рублей в 2023 году до 0,95 млрд рублей в 2024 году (+19%). При этом в общей структуре госзакупок значительная доля приходилась на бренд «Пульмикорт»: в 2024 году она достигла 32%.

Выводы. Проведённое исследование позволило выявить ключевые тенденции рынка лекарственного препарата будесонид в течение периода с 2023 по 2024 годы. Доля лекарств группы (R), включающей средства для лечения заболеваний дыхательной системы, составила около 12% общего объема коммерческого рынка. Препарат будесонид стал лидером внутри своей категории, увеличив свою рыночную долю почти вдвое – с 3,1% в 2023 г. до 4,9% в 2024 г., показывая уверенный прирост объёмов продаж на уровне +10,9%. Подавляющую часть рынка занял продукт бренда «Пульмикорт», производимый компанией AstraZeneca. Его доля выросла значительно быстрее всего сегмента: объемы розничных продаж увеличились на 73%, достигнув уровня 10,2 млрд рублей в 2024 году против 5,9 млрд рублей годом ранее. Помимо коммерческой сферы, значительный вклад внесла активность государственных закупок. За исследуемый период объёмы закупаемого препарата выросли на 19%, составив в абсолютных цифрах 0,95 млрд рублей в 2024 году. При этом наибольшая доля госзаказов пришлась именно на продукцию бренда «Пульмикорт», её удельный вес превысил треть всех контрактов (32%). Таким образом, проведённые исследования подтвердили высокую востребованность препарата будесонид в отечественном здравоохранении и подчеркнули необходимость дальнейшего мониторинга развития рынка и оценки потребности в данном средстве.

Список литературы

1. Бонцевич Р. А., Данилова М. С., Завиткевич Г. И. Алгоритм по диагностике и лечению бронхиальной астмы // Фарматека. 2025. Т. 32, № 4. С.155–173.

2. Аналитический отчет Фармацевтический рынок России Итоги 2023 г. DSM Group.

3. Аналитический отчет Фармацевтический рынок России Итоги 2024 г. DSM Group.

4. Бронхиальная астма: оценка знаний врачей терапевтического профиля в период прохождения курсов повышения квалификации / Р. А. Бонцевич, А. В. Михайлов, А. О. Пирогова [и др.] // Врач. 2025. Т. 36, № 7. С. 22–27.

ДИНАМИКА МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА В ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ДИСПАНСЕРЕ

О.В. Руина[1,2], Н.С. Корнева[1, 2], О.В. Мельниченко[2], Е.А. Лукина[2], В.В. Герман[2]

[1]ГАУЗ НО «НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия;

[2]Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. На сегодняшний день актуальной является разработка локальных протоколов антибиотикотерапии, которая невозможна без оценки данных микробиологического мониторинга. Целью данной работы явилось изучение микробиологического пейзажа онкологического диспансера в динамике. Исследовались штаммы микроорганизмов, выделенные из биосубстратов пациентов, госпитализированных в ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» за период с 2023 по 2024 г. Исследованию подвергались различные биосубстраты, среди которых преобладало раневое отделяемое. В диспансере значительную роль играла грамотрицательная флора и полирезистентные возбудители. Однако, в 2024 г. по сравнению с 2023 г. отмечено снижение доли проблемных возбудителей *Klebsiella pneumoniae* и рост грамположительной флоры, что можно связать с внедрением локальных протоколов антибиотикотерапии.

Ключевые слова: микробный пейзаж, резистентность, антибиотики.

MICROBIAL PICTURE DYNAMICS IN A CANCER CENTER

O.V. Ruina[1, 2], N.S. Korneva[1], O.V. Melnichenko[2], V.V.German[2]
[1]Nizhny Novgorod Regional Oncology Center, Nizhny Novgorod, Russia;
[2]Volga Region Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. Microorganism strains isolated from biosubstrates of patients hospitalized at the Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary in 2023–2024 were studied. Various biosubstrates were examined, with wound discharge predominating. It was found that gram-negative and multidrug-resistant bacteria played a significant role in the composition of microbial pathogens at the dispensary. However, in 2024, compared to 2023, a decrease in the proportion of problematic pathogens such as *Klebsiella pneumoniae* and an increase in gram-positive bacteria were observed, which may be associated with the implementation of local antibiotic therapy protocols.

Keywords: microbial picture, resistance, antibiotics.

Введение. Подбор рациональной антибиотикотерапии терапии для пациентов, у которых выделены полирезистентные штаммы, является трудным и не всегда успешным. Нерациональная антибиотикотерапия ведет к повышению затрат и дальнейшему росту доли проблемных штаммов. Риск возрастает для больных с ослабленной иммунной системой, коморбидных пациентов (хроническая сердечная недостаточность, диабетическая стопа, хроническая болезнь почек и гемодиализ, печеночная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких), а также для пациентов после проведения химиотерапевтического и лучевого лечения онкологических заболеваний и т.д. Актуальной является разработка локальных протоколов антибиотикотерапии, которая невозможна без оценки микробного пейзажа в динамике.

Цель – изучение микробиологического пейзажа онкологического диспансера в динамике.

Методы исследования. Исследовались штаммы микроорганизмов, выделенные из биосубстратов пациентов, госпитализированных в ГАУЗ НО НИИКО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» за период 2023-2024 гг.

За 2023 г. получен 401 штамм, за 2024 г. – 417 штаммов микробных патогенов. Исследованию подвергались различные биосубстраты: рана, моча – как свободно-выпущенная, так и катетеризированная, стомированная; мокрота, перитонеальная жидкость, кровь, бронхо-альвеолярный лаваж, мазки/соскобы со слизистых, дренажное отделяемое, плевральная жидкость, содержимое абсцессов, отделяемое шейки матки, влагалища и уретры, ликвор. Идентификация возбудителей проводилась общепринятыми микробиологическими методиками. Чувствительность определялась диско-диффузионным методом на среде Мюллера-Хинтон с использованием дисков BioRad. Для обработки материала была использована программа WHONET 5.4 и комплекс математических методик, входящих в программное обеспечение Excel.

Результаты. Как в 2023 г., так и в 2024 г. в Нижегородском клиническом онкологическом диспансере преобладала грамотрицательная флора. В 2023 г. грамотрицательная флора выделялась в 84,6%, грамположительная флора – в 9,89%, в 5,51% – грибы (различия были статистически достоверными, $p < 0,005$). В 2024 г. грамотрицательная флора составила 62,3%, также имело место увеличение доли грамположительных микроорганизмов: с менее чем 10% до 33,6%, при этом основное значение в грамположительной флоре имели энтерококки. В 4,1% микробиологических анализов в 2024 г. были зарегистрированы грибы.

Исследованию наиболее часто подвергалось раневое отделяемое – более чем в трети случаев. Перитонеальная жидкость исследовалась почти в 20% случаев, мазки со слизистых и кровь – в 9-10%, дренажное отделяемое – в 8%. Пободные закономерности были выявлены как в 2023., так и в 2024 г.

Наиболее часто в отделениях Нижегородского клинического онкологического диспансера выделялись. В большинстве структурных подразделений преобладала *Klebsiella pneumoniae,* что представлено в Таблице, где отражены штаммы, наиболее часто выделявшиеся в течение 2023-2024 гг.

Данные микробиологического мониторинга за 2023-2024 г.

Микроорганизм	Доля выделенного микроорганизма, в процентах
Klebsiella pneumoniae	23,1
Esherihia coli	20,6
Pseudomonas aeruginosa	14,8
Candida spp.	5,2
Acinetobacter spp.	7,9
Enterococcus spp.	8,2

Как в 2023 г, так и в 2024 г. в целом по диспансеру наиболее часто выделялась *Klebsiella pneumoniae.* При анализе резистентности данного вида микроорганизмов в динамике было выявлено, что в 2024 г. снизилась доля БЛРС - продуцентов на 12,8%, также снизилась доля продуцентов карбапенемаз на 16,7%. Также при анализе было выявлено увеличение доли грамположительных возбудителей, особенно энтерококков, не имеющих проблемного профиля резистентности. Данные позитивные изменения можно связать с внедрением локальных протоколов стартовой эмпирической антибиотикотерапии, позволяющих учитывать локальную картину микробного пейзажа и риск этиологической роли полирезистентных штаммов у пациентов.

Выводы. При анализе микробного пейзажа Нижегородского клинического онкологического диспансера в динамике было выявлено уменьшение доли полирезистентных *Klebsiella pneumoniae* и повышение доли грамположительных энтерококков, не имеющих проблемного профиля резистентности, что можно связать с внедрением локальных протоколов антибиотикотерапии.

Список литературы

1. Козлов С. Н., Козлов Р. С. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М. : Медицинское информационное агентство, 2017. 400 с.

2. Козлова Н. С., Баранцевич Н. Е., Баранцевич Е. П. Чувствительность к антибиотикам штаммов Klebsiella pneumoniae, выделенных в многопрофильном стационаре // Инфекции и иммунитет. 2018. Т. 6, № 1. С. 79–84.

3. Микробиологическая диагностика и выбор антимикробной терапии инфекции желчевыводящих путей / В. Г. Фирсова [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. 2015. Т. 20, № 1. С. 124–131.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *ABCB1* И *CYP3A4* НА БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ МАКРОЛИДАМИ ПАЦИЕНТОВ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ГРИППА СО СТОРОНЫ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А.А. Скрябина[1], В.В. Никифоров[1], Д.А. Сычев[2]
[1]ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;
[2]Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Аннотация. Изучалась ассоциация полиморфизмов генов *ABCB1* (*rs1045642*), *CYP3A4 (rs35599367)* и *CYP3A5 (rs776746)* с развитием НЛР на фоне терапии азитромицином (n = 60) и эритромицином (n = 40). У носителей генотипа *TT* гена *ABCB1* риск НЛР был в 11,25 раз выше ($p < 0,001$), а у носителей аллеля *T* гена *CYP3A4* на фоне приема эритромицина – в 24 раза выше ($p = 0,039$), что обосновывает целесообразность фармакогенетического тестирования для повышения безопасности макролидов.

Ключевые слова: фармакогенетика, макролиды, нежелательные лекарственные реакции, полиморфизм гена ABCB1, полиморфизм гена CYP3A4, пероральные антибиотики, персонализированная терапия.

THE INFLUENCE OF *ABCB1* AND *CYP3A4* GENETIC POLYMORPHISMS ON THE SAFETY OF MACROLIDE THERAPY IN PATIENTS WITH BACTERIAL COMPLICATIONS OF INFLUENZA AFFECTING THE LOWER RESPIRATORY TRACT

A.A. Skryabina[1], V.V. Nikiforov[1], D.A. Sychev[2]
[1]FSAEI HE N.I. Pirogov RNRMU of MOH of Russia (Pirogov University), Moscow, Russia;
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract. The study assessed the association of *ABCB1* (*rs1045642*), *CYP3A4 (rs35599367)* and *CYP3A5 (rs776746)* genetic polymorphisms with ADRs during azithromycin (n = 60) and erythromycin (n = 40) therapy. Carriers of the *ABCB1 TT* genotype had an 11.25-fold higher risk of ADRs

($p < 0.001$), and carriers of the *CYP3A4 T* allele during erythromycin therapy had a 24-fold higher risk ($p = 0.039$), justifying pharmacogenetic testing to improve macrolide safety.

Keywords: pharmacogenetics, macrolides, adverse drug reactions, ABCB1 gene polymorphism, CYP3A4 gene polymorphism, oral antibiotics, personalized therapy.

Введение. Макролиды входят в число наиболее часто используемых в клинической практике антибактериальных средств. Широкое применение макролидов может создать ложное представление о том, что при их назначении нет необходимости в применении персонализированного подхода. Однако, несмотря на высокую частоту назначения данных лекарственных средств в клинической практике, их дозировки зачастую подбираются эмпирически. В то же время, как показывают данные из научных источников, использование макролидов в некоторых случаях может приводить к возникновению нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Установлено, что лица, получавшие лечение макролидами, чаще испытывают нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота, боль в животе и диарея, чем те, кто получали плацебо.

Цель работы. Оценить влияние полиморфизма генов, кодирующих белки-транспортеры (*ABCB1*6, 3435C>T, rs1045642*) и ферменты биотрансформации (*CYP3A4*22, C>T, rs35599367* и *CYP3A5*3, 6986A>G, rs776746*), на профиль безопасности макролидных антибиотиков (азитромицина и эритромицина) у пациентов с бактериальными осложнениями гриппа со стороны нижних дыхательных путей.

Материалы и методы. Было проведено открытое несравнительное проспективное исследование, в рамках которого 100 пациентов с установленным диагнозом бактериальных осложнений гриппа со стороны нижних отделов респираторного тракта (шифры диагнозов J10.0-J10.1 по МКБ-10), проходивших лечение в стационаре инфекционного профиля, получали в течение 5 суток макролидные антибиотики (азитромицин, 60 человек, или эритромицин, 40 человек) в форме таблеток. Применение макролидов осуществлялось внутрь два раза в сутки через равные интервалы времени в фиксированной дозе. Оценка состоя-

ния участников для выявления НЛР на фоне проводимой терапии макролидами осуществлялась ежедневно в ходе опроса пациентов. Вопросы о переносимости терапии макролидами с целью адресного выявления НЛР задавались участникам ежедневно с момента их включения в исследование на протяжении всего периода госпитализации. Пациентам задавали вопросы относительно наличия каждой из ожидаемых симптоматических НЛР по всем органам и системам. Проведено генотипирование образцов венозной крови методом ПЦР. Оценку ассоциаций полиморфизмов с частотой НЛР проводили с использованием точного критерия Фишера, критерия χ^2 и биномиальной логистической регрессии. Достоверность причинно-следственной связи НЛР с терапией подтверждена по шкале Наранжо.

Результаты и обсуждение. Общая частота НЛР в исследованной когорте пациентов (n = 100) составила 42%. При анализе в разрезе применяемого антибиотика было установлено, что общая частота НЛР на фоне терапии азитромицином (n = 60) составила 31,67% (19 пациентов), в то время как при терапии эритромицином (n = 40) этот показатель был достоверно выше – 57,5% (23 пациента). Наиболее часто регистрировались гастроинтестинальные нарушения: абдоминальные боли и дискомфорт в животе (6,67% для азитромицина и 17,5% для эритромицина), тошнота (6,67% и 15% соответственно), диарея (5% в обеих группах). Среди кожных реакций преобладали крапивница (5% в обеих группах) и кожный зуд (1,67% для азитромицина и 7,5% для эритромицина).

Анализ полиморфизма *3435C > T (rs1045642)* гена *ABCB1* во всей группе пациентов (n = 100) выявил статистически значимую ассоциацию с общей частотой развития НЛР. Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (p = 0,153): *CC* – 19% (n = 19), *CT* – 57% (n = 57), *TT* – 24% (n = 24). Общая частота НЛР достоверно различалась между группами: 21,1% у носителей генотипа *CC*, 35,1% у носителей *CT* и 75,0% у носителей генотипа *TT* (p < 0,001). По результатам биномиальной логистической регрессии носители гомозиготного мутантного генотипа *TT* имели в 11,25 раз более высокий риск развития НЛР по сравнению с носителями генотипа *CC* (OR = 11,25, 95% CI: 3,12–40,58, p < 0,001). В порядковой моде-

ли (аддитивный эффект) каждый аллель *T* ассоциировался с увеличением риска в 2,51 раза (OR = 2,51, 95% CI: 1,45–4,35, p = 0,001). Для отдельных видов НЛР значимых ассоциаций не выявлено (p>0,05), однако наибольшие тенденции к повышению риска наблюдались для диареи (OR = 2,43) и тошноты (OR = 1,67).

В подгруппе пациентов, получавших эритромицин (n = 40), был проанализирован полиморфизм *C>T intron 6 (rs35599367)* гена *CYP3A4*. Распределение генотипов: *CC* – 87,5% (n = 35), *CT/TT* – 12,5% (n = 5). Общая частота НЛР у носителей генотипов *CT/TT* составила 100% (5 из 5 пациентов) против 51,43% (18 из 35) в группе носителей генотипа *CC* (p = 0,042). Риск развития НЛР у носителей аллеля *T* (генотипы *CT/TT*) был в 24 раза выше, чем у носителей генотипа *CC* (OR = 24,03, 95% CI: 1,18–488,4, p = 0,039). Для отдельных НЛР статистической значимости не достигнуто, однако у носителей аллеля *T* чаще отмечались абдоминальные боли (40,0% vs 11,43%) и диарея (20,0% vs 2,86%).

Анализ полиморфизма *6986A>G (rs776746*) гена *CYP3A5* в той же подгруппе (n = 40) не выявил статистически значимого влияния на частоту НЛР. Распределение генотипов: *GG* – 77,5% (n = 31), *AG* – 22,5% (n = 9), *AA* – 0%. Общая частота НЛР составила 54,84% в группе *GG* и 66,67% в группе *AG* (p = 0,506). Регрессионный анализ не подтвердил ассоциации (OR = 1,71, 95% CI: 0,38–7,73, p = 0,490). Значимых ассоциаций для отдельных НЛР также не обнаружено.

Выводы. Полученные результаты демонстриют, что безопасность терапии макролидами ассоциирована с генетическими факторами. Полиморфизм *3435C>T* гена *ABCB1* является значимым предиктором развития НЛР в целом для макролидов: носительство генотипа *TT* ассоциировано с высоким (75%) риском возникновения НЛР. Полиморфизм *CYP3A4*22* является значимым фактором риска НЛР специфично для эритромицина: носители аллеля *T* имеют крайне высокую вероятность (100%) развития нежелательных реакций. Полиморфизм *CYP3A5*3* не оказывает значимого влияния на профиль безопасности эритромицина. Механизмом, объясняющим выявленные ассоциации, предположительно является снижение экспрессии белка-переносчика P-gp (для *ABCB1*) и снижение метаболической активности изофермента CYP3A4 (для *CYP3A4*), что ведет к

накоплению препаратов в плазме крови и повышению системной экспозиции. Результаты исследования подчеркивают перспективность использования фармакогенетического тестирования полиморфизмов генов *ABCB1* и *CYP3A4* для персонализации терапии макролидами и повышения ее безопасности.

Список литературы

1. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication / M. P. Hansen [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. 2019. Vol. 1, № 1. P. CD011825.

2. Long-term safety profiles of macrolides and tetracyclines: a systematic review and meta-analysis / P. Waitayangkoon [et al.] // J Clin Pharmacol. 2024. Vol. 64, № 2. PP. 164–177.

3. PharmGKB summary: macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/ pharmacodynamics / A. E. Fohner [et al.] // Pharmacogenet Genomics. 2017. Vol. 27, № 4. PP. 164–167.

4. Involvement of intestinal uptake transporters in the absorption of azithromycin and clarithromycin in the rat / E. Garver [et al.] // Drug MetabDispos. 2008. Vol. 36, № 12. PP. 2492–2498.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

С.Б. Фитилёв[1, 2], А.В. Возжаев[1], И.И. Шкребнёва[1, 2], Д.А. Клюев[1], А.О. Оваева[1], М.И. Смирнов[1]

[1]Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия;
[2]Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация. После перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) приверженность пациентов двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) является критически важной. Ретроспективный анализ данных электронных медицинских карт 276 амбулаторных больных после ОИМ (2021-2023 гг.) показал, что годовая приверженность ДАТТ составила лишь 46,4%, значительно снизившись во втором полугодии (с 60,9% до 42,0%; $p < 0,001$). У неприверженных пациентов

риск развития комбинированного неблагоприятного сердечно-сосудистого события был выше (p = 0,047). В то же время увеличение приверженности на 1% для каждого компонента ДАТТ снижало относительный риск событий на 2% (p < 0,05). Полученные результаты подчеркивают необходимость мер по поддержанию оптимальной приверженности ДАТТ на амбулаторном этапе для улучшения прогноза пациентов.

Ключевые слова: двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), доля обеспеченных дней (ДОД), инфаркт миокарда, приверженность фармакотерапии.

PATIENT ADHERENCE TO DUAL ANTIPLATELET THERAPY DURING THE FIRST YEAR AFTER MYOCARDIAL INFARCTION IN AN OUTPATIENT SETTING

S.B. Fitilev[1, 2], A.V. Vozzhaev[1], I.I. Shkrebneva[1, 2], D.A. Klyuev[1], A.O. Ovaeva[1], M.I. Smirnov[1]
[1]Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;
[2]City Polyclinic No. 2 of the Department of Healthcare of Moscow, Moscow, Russia

Abstract. Adherence to dual antiplatelet therapy (DAPT) after acute myocardial infarction (AMI) is critically important. A retrospective analysis of electronic medical records of 276 post-AMI outpatients (2021-2023) showed that annual adherence to DAPT was only 46.4%, having decreased significantly in the second half of the year (from 60.9% to 42.0%; p < 0.001). The risk of composite adverse cardiovascular event was higher (p = 0.047) in non-adherent patients. At the same time, a 1% increase in adherence to each DAPT component reduced the risk of composite event by 2% (p < 0.05). These findings underscore the need for measures to maintain optimal DAPT adherence in the outpatient setting to improve patient prognosis.

Keywords: dual antiplatelet therapy (DAPT), proportion of days covered (PDC), myocardial infarction, medication adherence.

Введение. После перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) обязательным стандартом вторичной профилактики является 12-месячная двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) [1]. Однако приверженность постинфарктных больных

этому лечению, составляющая от 40 до 80% [5-8], часто оказывается недостаточной для достижения оптимальной эффективности. При этом в отечественной научной литературе вопросы соблюдения амбулаторными пациентами режима ДАТТ остаются мало изученными.

Цель. Оценить 12-месячную приверженность ДАТТ у пациентов после ОИМ и проанализировать ее связь с риском развития сердечно-сосудистых событий.

Материал и методы. В рамках ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования на базе поликлинической Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) г. Москвы были изучены электронные медицинские карты 276 пациентов, перенесших ОИМ в 2021-2023 гг. и получавших препараты ДАТТ по льготным электронным рецептам. Период наблюдения составил 12 месяцев с момента перенесенного инфаркта миокарда. На основании демографических и анамнестических данных был рассчитан индекс коморбидности Чарлсона (ИКЧ) [3]. Фиксировалась информация о назначениях ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибиторов рецепторов P2Y12 (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел): международные непатентованные названия (МНН) препаратов, даты их назначения и отпуска, количество отпущенных единиц, дозы и кратность приема. Приверженность пациентов оценивалась методом учета реализованных электронных рецептов (УРЭР) с расчетом показателя доля обеспеченных дней (ДОД) [2]. Оптимальная приверженность определялась как ДОД $\geq$80%. Конечной точкой являлось комбинированное неблагоприятное событие (КНС) (повторный инфаркт миокарда, смерть, транзиторная ишемическая атака, инсульт, острая сердечная недостаточность, декомпенсация хронической сердечной недостаточности). Для анализа влияния приверженности на риск КНС были применены лог-ранк-тест и регрессия Кокса. Статистический анализ проведен с использованием Python 3.11.12 (Delware, USA), различия принимали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В изучаемой выборке средний возраст больных составил 64,7±11,1 лет, женщин было 35,5%. Для 84,8% пациентов перенесенный ОИМ был первым. Реваскуляризация миокарда проведена у 90,6%. Высокая сте-

пень коморбидности (ИКЧ ≥5 баллов) зафиксирована у 50,7% пациентов.

В таблице представлены результаты оценки приверженности за 12 месяцев наблюдения и в динамике по полугодиям в виде уровня приверженности (абсолютные значения ДОД) и степени оптимальной приверженности (доля пациентов с ДОД ≥80%).

Приверженность амбулаторных пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, препаратам двойной антитромбоцитарной терапии по полугодиям и за год наблюдения.

Показатель приверженности	Первое полугодие (0-6 мес.)	Второе полугодие (6-12 мес.)	Год (0-12 мес.)
$ДОД_{АСК}$, M±SD, %	79,5±25,4	65,8±36,7	73,6±27,5
$ДОД_{АСК}$ ≥80%, n (%)	182 (65,9)	136 (49,3)[1]	142 (51,4)
$ДОД_{инг.P2Y12}$, M±SD, %	91,6±15,7[2]	82,7±27,4[2]	87,8±18,91[2]
$ДОД_{инг.P2Y12}$ ≥80%, n (%)	235 (85,1)	204 (73,9)[1]	216 (78,3)
$ДОД_{АСК}$ + $ДОД_{инг.P2Y12}$ ≥80%, n (%)	168 (60,9)	116 (42,0)[1]	128 (46,4)

Примечание: 1 – $p < 0,001$ по сравнению с первым полугодием; 2 – $p < 0,001$ по сравнению с ДОД для АСК

Примечательно, что уровень приверженности пациентов ингибиторам P2Y12 оказался достоверно выше, чем АСК в течение года и по полугодиям. Оптимальная степень годовой комплексной приверженности ДАТТ (ДОД обоих компонентов ≥80%) отмечена почти у половины больных выборки. Зафиксировано ее снижение на 19% во втором полугодии по сравнению с первым. Полученные результаты оказались сопоставимы с данными швейцарских и американских исследователей [5-7].

Далее была проанализирована связь приверженности ДАТТ и риска возникновения установленной конечной точки. За период наблюдения КНС были зарегистрированы у 17 пациентов выборки (6,2%): среди больных с недостаточной степенью комплексной приверженности ДАТТ (n = 148) – 13 случаев, среди

пациентов с оптимальной комплексной приверженностью (n = 128) – 4 события. Время до наступления события было меньше в группе недостаточно приверженных: 89,0 против 248,0 дней (p = 0,002). Важным результатом исследования являлось достоверное повышение кумулятивного риска наступления КНС в группе пациентов с недостаточной приверженностью (p = 0,047, лог-ранг-тест). Регрессионный анализ с корректировкой по ИКЧ показал, что при оптимальной приверженности ДАТТ риск КНС имел тенденцию к снижению (ОР 0,34; 95% ДИ 0,11-1,04; p = 0,058). При анализе показателя приверженности ДОД как непрерывной переменной установлено, что его увеличение на 1% как для АСК (p = 0,030), так и для ингибиторов P2Y12 (p = 0,046) снижало риск событий на 2% независимо от степени коморбидности пациента, что согласуется с данными метаанализа китайских авторов, показавшего снижение риска смерти на 11% при улучшении приверженности на 20% [4].

Выводы. Среди пациентов, перенесших ОИМ с реваскуляризацией, оптимальная комплексная приверженность ДАТТ в первом полугодии составила 60,9%, достоверно снизилась во втором полугодии до 42%, и в среднем за 12 месяцев составила 46,4% . Приверженные пациенты имели более низкий риск развития неблагоприятных событий. Требуется повышение внимания к комплексной приверженности ДАТТ у больных после ОИМ на этапе поликлинического наблюдения.

Список литературы

1. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024 / О. Л. Барбараш [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2024. Т. 29, № 9. С. 6110. URL: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6110.

2. Методология расчёта «доли обеспеченных дней» для определения приверженности пациентов фармакотерапии с использованием данных учёта реализованных электронных рецептов ЕМИАС / С. Б. Фитилёв [и др.] // Качественная клиническая практика. 2024. № 4. С. 70–81.

3. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson [et al.] // J Chronic Dis. 1987. Vol. 40, № 5. PP. 373–383.

4. Adherence with cardiovascular medications and the outcomes in patients with coronary arterial disease: «Real-world» evidence / C. Chen [et al.] // Clin Cardiol. 2022. Vol. 45, № 12. PP. 1220–1228.

5. Trends in Platelet Adenosine Diphosphate P2Y12 Receptor Inhibitor Use and Adherence Among Antiplatelet-Naive Patients After Percutaneous Coronary Intervention, 2008–2016 / E. J. Dayoub [et al.] // JAMA internal medicine. 2018. Vol. 178, № 7. PP. 943–950. URL: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0783.

6. Post-myocardial Infarction (MI) Care: Medication Adherence for Secondary Prevention After MI in a Large Real-world Population / C. A. Huber [et al.] // Clin Ther. 2019. Vol. 41, № 1. PP. 107–117.

7. Real-World Use and Outcomes of Oral Antiplatelets Among Patients with Acute Coronary Syndrome: A Retrospective Cohort Study / S. K. Peasah [et al.] // Drugs Real World Outcomes. 2022. Vol. 9, № 1. PP. 121–127.

8. In-hospital myocardial infarction and adherence to evidence-based drug therapies: a real-world evaluation / S. Soldati // BMJ Open. 2021. Vol. 11, № 2. PP. e042878.

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

YOUNG SCIENTISTS COMPETITION

РОЛЬ ОЛОКИЗУМАБА В СНИЖЕНИИ ВОСПАЛЕНИЯ И СМЕРТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

А.А. Абрамова, С.К. Зырянов
Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

Аннотация. Данное ретроспективное когортное исследование оценивало профилактический потенциал ингибитора интерлейкина-6 олокизумаба у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Анализ данных 996 пациентов, получавших олокизумаб, и 1265 пациентов контрольной группы показал, что в группе олокизумаба наблюдался достоверно более низкий уровень летальности (3% против 12,3%) и более выраженное снижение уровня С-реактивного белка к моменту выписки. Несмотря на то, что пациентам основной группы реже требовался перевод в ОРИТ, у них отмечалась более быстрая нормализация температуры. Результаты свидетельствуют о том, что олокизумаб способствует снижению воспаления и смертности.

Ключевые слова: олокизумаб, COVID-19, SARS-CoV-2, ингибитор интерлейкина-6 (ИЛ-6), цитокиновый шторм, С-реактивный белок (СРБ), упреждающая патогенетическая терапия.

THE ROLE OF OLOKIZUMAB IN REDUCING INFLAMMATION AND MORTALITY IN PATIENTS WITH COVID-19

A.A. Abramova, S.K. Zyryanov
Peoples' Friendship University of Russia
named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Abstract. This retrospective cohort study evaluated the preventive potential of the interleukin-6 inhibitor olokizumab in hospitalized patients

with moderate COVID-19. An analysis of the data of 996 patients treated with olokizumab and 1,265 patients in the control group showed that the olokizumab group had a significantly lower mortality rate (3% versus 12.3%) and a more pronounced decrease in C-reactive protein levels by the time of discharge. Despite the fact that patients in the main group needed to be transferred to the ICU less often, they had a faster normalization of temperature. The results suggest that olokizumab helps reduce inflammation and mortality.

Keywords: olokizumab, COVID-19, SARS-CoV-2, interleukin-6 (IL-6) inhibitor, cytokine storm, C-reactive protein (CRP), preemptive pathogenetic therapy.

Введение. С момента первого зарегистрированного заражения SARS-CoV-2 прошло более 5 лет, однако коронавирусная инфекция все еще продолжают представлять значимую угрозу для здоровья населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в январе 2025 года зарегистрировано около 66 тысяч случаев заражения коронавирусной инфекцией, из них 3 620 случаев с летальным исходом [1] Тяжелый острый респираторный синдром коронавируса (SARS-CoV-2) может поражать многие системы органов [2], вызывая тяжелые формы инфекции, особенно у лиц с сопутствующими заболеваниями и пожилых пациентов [3, 4]. Эти группы остаются наиболее уязвимыми к развитию осложнений и чаще требуют перевода в отделения интенсивной терапии, что увеличивает нагрузку на систему здравоохранения [5]. Одним из ключевых механизмов тяжелого течения COVID-19 является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, приводящая к цитокиновому шторму, который усугубляет исходы заболевания [6]. Регуляция воспалительного каскада с помощью иммуномодулирующей терапии является перспективной стратегией для предотвращения прогрессирования инфекции. Интерлейкин-6 (IL-6) – один из ключевых медиаторов воспаления при COVID-19, а его ингибиторы на основе моноклональных антител (mAb) ранее были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения аутоиммунных заболеваний (например, ревматоидного артрита) [7]. Среди ингибиторов IL-6 осо-

бый интерес представляет олокизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее взаимодействие IL-6 с рецептором. Доказано, что его применение оказывает положительное влияние на клинические и лабораторные показатели у пациентов с COVID-19 [8, 9]. Учитывая повышенный уровень воспалительных биомаркеров (СРБ, ферритин) у пациентов с тяжелым течением COVID-19, перспективным направлением является изучение профилактического потенциала олокизумаба при раннем назначении.

Цели исследования. Изучение профилактического действия олокизумаба у пациентов со среднетяжелой степенью коронавирусной инфекции.

Задачи исследования

- Оценить влияние олокизумаба на летальность за период госпитализации.

- Оценить влияние олокизумаба на частоту перевода в ОРИТ и необходимость ИВЛ (инвазивной и неинвазивной).

- Оценить влияние олокизумаба на длительность госпитализации, пребывания в ОРИТ и нахождения на ИВЛ.

- Оценить влияние олокизумаба на динамику лабораторных показателей (СРБ, лимфоциты, ферритин, Д-димер) по сравнению с исходными значениями в подгруппах.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое, неинтервенционное, ретроспективное когортное исследование, направленное на оценку профилактического потенциала олокизумаба у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в условиях реальной клинической практики.

Анализ данных проводился по двум когортам:

1. Исследуемая группа – пациенты, получавшие упреждающую патогенетическую терапию (УПТ) с использованием Артлегиа® (МНН: олокизумаб), раствор для подкожного введения 160 мг/мл (n = 996)

2. Контрольная группа – пациенты, получавшие УПТ без применения моноклональных антител (мАТ) к интерлейкинам (ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-17) и ингибиторов JAK-киназ (n = 1265).

В исследование включена информация из медицинских данных пациентов, проходивших лечение в нескольких клинических центрах Российской Федерации в период с 01.06.2020 по 31.12.2021 (общий период наблюдения – более 1,5 лет).

В исследование были включены госпитализированные пациенты с подтвержденной коронавирусной инфекцией (ПЦР-диагностика SARS-CoV-2), возрастом ≥18 лет, имеющие инфильтративные изменения в лёгких (КТ или рентгенография) и показания к упреждающей патогенетической терапии (УПТ). Критерии для назначения УПТ включали сатурацию $SpO_2 \leq 97\%$, уровень СРБ >15 мг/л, температуру >37,5°С в течение ≥3 дней, снижение числа лейкоцитов $<4.0\times10^9$/л и абсолютных лимфоцитов $<2.0\times10^9$/л. В группу исследования вошли пациенты, получавшие олокизумаб, а в контрольную – пациенты, не получавшие ингибиторов ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-17 и JAK-ингибиторов.

Пациенты не включались в исследование, если отсутствовали подтвержденный диагноз COVID-19 или достаточные медицинские данные. Также исключались пациенты, которым проводилась ИВЛ с первого дня госпитализации (в контрольной группе) или до введения олокизумаба (в исследуемой группе), а также те, кто принимал системные кортикостероиды, ингибиторы ИЛ-6, другие иммуносупрессоры или иммуноглобулины до госпитализации.

Для анализа данных использована описательная статистика.

Результаты. Распределение по полу было сопоставимым между группами ($p = 0.636$): женщины: 58.3% (исследуемая группа) и 59.4% (контрольная группа). Средний возраст пациентов оказался выше в контрольной группе (61.1 ± 15.11 лет против 57.56 ± 14.03 в исследуемой группе, $p = 0.001$). Антропометрические показатели (средний рост и вес) не имели значимых различий между группами (Таблица 1). ИМТ также не различался ($p = 0.683$), медианное значение составило 28.37 (исследуемая группа), 28.34 (контрольная группа).

Таблица 1. Демографические и антропометрические параметры в исследуемой и контрольной группе

Параметр	Исследуемая группа (n=996)	Контрольная группа (n=1265)	p-значение
Возраст, лет (M ± SD)	57.56 ± 14.03	61.1 ± 15.11	**0.001**[1]
Пол, n (%): Женщины Мужчины	 58.3% 41.7%	 59.4% 40.6%	 0.636[2]
ИМТ (M ± SD)	29.13 ± 5.07	29.04 ± 5.04	0.683[1]

M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; [1] t-тест Стьюдента, [2] Точный тест Фишера

При поступлении средняя температура была выше в контрольной группе (p = 0.001), однако перед введением олокизумаба или упреждающей противовоспалительной терапии статистически значимой разницы не наблюдалось (p = 0.139). На 7-й день после введения исследуемого препарата температура была значимо ниже в исследуемой группе (p = 0.01). На момент выписки температура была значимо ниже в исследуемой группе (p = 0.001), что может свидетельствовать о более быстром купировании воспалительной реакции в этой группе (Таблица 2).

Таблица 2. Изменение температурных параметров в исследуемой и контрольной группе

Временная точка	Исследуемая группа (n=996) (M ± SD)	Контрольная группа (n=1265) (M ± SD)	p-значение [1]
При поступлении в стационар	37.55 ± 0.85	37.66 ± 0.8	**0.001**
Перед введением олокизумаба/УПТ	37.53 ± 0.83	37.45 ± 0.87	0.139
Через 7 дней	36.59 ± 0.28	36.68 ± 0.41	**0.01**
На момент выписки	36.49 ± 0.21	36.52 ± 0.21	**0.001**

M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; УПТ – упреждающая противовоспалительная терапия; [1] t-тест Стьюдента.

При поступлении частоты дыхательных движений (ЧДД) не различалась (p = 0.572). Перед введением олокизумаба

ЧДД была ниже в контрольной группе (p = 0.000). Через 7 дней и на момент выписки ЧДД оставалась схожей в обеих группах.

При поступлении пациентов в стационар не было значимых различий в уровне сатурации (p = 0.081). Перед введением олокизумаба уровень сатурации была ниже в исследуемой группе (93.76% против 95.89%, p = 0.000). Через 7 дней сатурация была выше в контрольной группе (p = 0.015). На момент выписки уровень сатурации значимо отличалась в пользу контрольной группы (97.31% против 96.78%, p = 0.000) (Таблица 3).

Таблица 3. Динамика изменения уровня сатурации у пациентов в исследуемой и контрольной группе

Временная точка	**Исследуемая группа (n=996)** (M ± SD)	**Контрольная группа (n=1265)** (M ± SD)	**p-значение** [1]
При поступлении в стационар	94.5 ± 2.4	94.69 ± 2.5	0.081
Перед введением олокизумаба/УПТ	93.76 ± 3.1	95.89 ± 2.29	**0.000**
Через 7 дней	95.15 ± 3.16	95.82 ± 2.88	**0.015**
На момент выписки	96.78 ± 1.65	97.31 ± 1.48	**0.000**

M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; УПТ – упреждающая противовоспалительная терапия; [1] t-тест Стьюдента.

В обеих когортах был проведен анализ распространенности сопутствующих заболеваний, которые могли оказывать влияние на течение COVID-19 и эффективность проводимой терапии. Были выявлены статистически значимые различия в распространенности цереброваскулярных заболеваний (ЦВБ), которые чаще встречались в контрольной группе (12.4% против 3.6%, p = 0.000). В этой же группе также чаще диагностировались ишемическая болезнь сердца (22.6% против 13.7%, p = 0.000) и ожирение (19.7% против 6.2%, p = 0.000). В группе олокизумаба достоверно чаще встречались онкологические заболевания (28.1% против 4.7%, p = 0.000) и хроническая обструктивная болезнь легких (8.5% против 1.1%, p = 0.000). Остальные данные по сопутствующим заболеваниям представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Данные о сопутствующих заболеваниях среди пациентов исследуемой и контрольной группы

Заболевание	Исследуемая группа (n=996) n (%)	Контрольная группа (n=1265) n (%)	p-значение [1]
Артериальная гипертензия	555 (55.7 %)	735 (58.1 %)	0.266
Сахарный диабет	155 (15.6 %)	237 (18.7 %)	0.0502
Ишемическая болезнь сердца	136 (13.7 %)	286 (22.6 %)	0.000
Бронхиальная астма	20 (2 %)	42 (3.3 %)	0.0689
Хроническая болезнь почек	86 (8.6 %)	92 (7.3 %)	0.2389
Сердечно-сосудистые заболевания	19 (1.9 %)	28 (2.2 %)	0.6582
Хроническая сердечная недостаточность	102 (10.2 %)	108 (8.5 %)	0.1666
Ожирение	62 (6.2 %)	249 (19.7 %)	0.000
Онкологические заболевания	280 (28.1 %)	60 (4.7 %)	0.000
Цереброваскулярные заболевания	36 (3.6 %)	157 (12.4 %)	0.000
ХОБЛ	85 (8.5 %)	14 (1.1 %)	0.000

[1] Точный тест Фишера

На момент выписки в контрольной группе наблюдается статистически значимое улучшение состояния, особенно снижение тяжёлых изменений (КТ3 и КТ4) и увеличение лёгких форм (КТ1) (Таблица 5).

Таблица 5. Динамика изменений значения КТ среди пациентов исследуемой и контрольной группы

Параметр	Исследуемая группа (на момент госпитализации) % (n)	Контрольная группа (на момент госпитализации) % (n)	Исследуемая группа (на момент выписки) % (n)	Контрольная группа (на момент выписки) % (n)
КТ1	34.3% (330)	32.1% (400)	19.5% (63)	38.4% (191)
КТ2	55.5% (534)	56.7% (707)	52.9% (171)	45.9% (228)
КТ3	9.9% (95)	10.7% (133)	25.1% (81)	15.1% (75)
КТ4	0.3% (3)	0.6% (8)	2.5% (8)	0.6% (3)

На Рисунке 1 продемонстрированы изменения КТ в исследуемой и контрольной группе на момент госпитализации и выписки.

Рисунок 1

На момент госпитализации лимфоциты были ниже в исследуемой группе (p = 0.003), но к выписке значимой разницы между группами не наблюдалось. В ходе исследования Д-димер имел высокую вариативность, но статистически значимых различий между группами не было обнаружено. К выписке у пациентов исследуемой группы СРБ снизился значительно больше (5.13 ± 8.87), чем в контрольной группе (9.44 ± 13.7), p = 0.000, что указывает на более выраженное снижение воспаления (Таблица 6). У пациентов исследуемой группы уровень ферритина оставался выше как при поступлении (443.27 ± 379.43 против 394.21 ± 350.64, p = 0.006), так и при выписке (620.37 ± 681.66 против 384.71 ± 359.45, p = 0.002), что может свидетельствовать о выраженной воспалительной реакции.

Таблица 6. Динамика лабораторных показателей в исследуемой и контрольной группе

Параметр	**Исследуемая группа (среднее ± СО)**	**Группа контроля (среднее ± СО)**	**p-значение [1]**
Лимфоциты (10^9/л) на начало госпитализации	1.09 ± 0.57	1.18 ± 0.84	**0.003**
Лимфоциты (10^9/л) на выписку на момент выписки	1.8 ± 1.03	1.91 ± 1.69	0.163

Параметр	Исследуемая группа (среднее ± СО)	Группа контроля (среднее ± СО)	p-значение [1]
Д-димер (нг/мл) на начало госпитализации	3645.34 ± 50335.98	1818.04 ± 15636.12	0.747
Д-димер (нг/мл) на выписку на момент выписки	2356.6 ± 23880.47	550.43 ± 623.83	0.207
С-реактивный белок (мг/л) на начало госпитализации	55.54 ± 51.61	51.73 ± 49.58	0.153
С-реактивный белок (мг/л) на выписку на момент выписки	5.13 ± 8.87	9.44 ± 13.7	**0.000**
Ферритин (нг/мл) на начало госпитализации	443.27 ± 379.43	394.21 ± 350.64	**0.006**
Ферритин (нг/мл) на выписку	620.37 ± 681.66	384.71 ± 359.45	**0.002**

[1] U-критерий Манна-Уитни

В исследуемой группе значимо больше пациентов нуждались в ИВЛ (84.4% против 60.2% в группе контроля, p = 0.000), однако средняя продолжительность ИВЛ была выше в группе контроля (10.4 ± 5.83 дня против 9 ± 5.1 дня, p = 0.000). Несмотря на это, пациенты исследуемой группы реже переводились в ОРИТ (8% против 14.4%, p = 0.000), но находились там дольше (9.06 ± 7 против 6.85 ± 5.03 дня, p = 0.007). Средняя длительность госпитализации была схожа между группами, хотя различие оставалось статистически значимым (11.8 ± 5.57 против 11.94 ± 5.17 дня, p = 0.038). Наиболее значимое отличие выявлено по уровню летальности: в исследуемой группе смертность составила 3%, что значительно ниже, чем в группе контроля (12.3%, p = 0.000), что может свидетельствовать о более эффективной терапии или лучшей стратегии ведения пациентов в исследуемой группе.

Обсуждение. Результаты проведённого анализа продемонстрировали значимые различия между исследуемой группой и группой контроля по ряду клинических показателей. Одним из ключевых наблюдений является значимо меньшая летальность в исследуемой группе (3% против 12.3%, p = 0.000), что может свидетельствовать о большей эффективности применяемой терапии или иной стратегии ведения пациентов. В своем исследо-

вании Тавлуева Е.В. и соавторы также выдвигают в результат предположение, что терапия олокизумабом значимо снижает частоту летальных исходов по сравнению со стандартной терапией: летальные исходы были зарегистрированы у 54 (6,21 %) пациентов в основной группе по сравнению со 111 (12,77 %) в группе стандартной терапии [10]. Отмечено, что пациенты исследуемой группы чаще нуждались в ИВЛ (84.4% против 60.2%, p = 0.000), но при этом их средняя продолжительность искусственной вентиляции лёгких была несколько ниже (9 ± 5.1 против 10.4 ± 5.83 дня, p = 0.000). Это может указывать на более раннюю стабилизацию дыхательной функции и оптимизированную тактику респираторной терапии. В то же время, несмотря на меньшую частоту переводов в ОРИТ (8% против 14.4%, p = 0.000), пациенты исследуемой группы проводили в отделении интенсивной терапии больше времени (9.06 ± 7 против 6.85 ± 5.03 дня, p = 0.007), что может быть связано с особенностями мониторинга и лечения. Такие же неоднозначные данные об эффективности профилактического применения ингибиторов интерлейкина 6 можно встретить в исследовании Ghosn et al., в котором авторы оценивали эффективность и безопасность ингибиторов интерлейкина-6 по сравнению со стандартным лечением или плацебо при лечении COVID-19 [11]. В другом ретроспективном исследовании (Ганюкова Н.Г. и соавт.) пациентов с пневмонией, обусловленной вирусом SARSCOV-2 (n = 48) продемонстрировано наряду со снижением клинических проявления (гипертермия) и некоторых биохимических предикторов цитокинового шторма (СРБ и уровень лейкоцитов), положительные клинические эффекты: снижение доли пациентов, нуждающихся в проведении ИВЛ [12].

Анализ лабораторных показателей выявил, что к моменту выписки уровень С-реактивного белка (СРБ) был достоверно ниже в группе олокизумаба по сравнению с контрольной (5.13 ± 8.87 против 9.44 ± 13.7, p = 0.000), что свидетельствует о более эффективном контроле воспалительного процесса. Эти результаты согласуются с данными исследования Антонова В. Н. и соавт., где также было продемонстрировано улучшение общего состояния пациентов уже в первые сутки после введения олокизумаба [13]. Повышенный уровень ферритина в группе

олокизумаба как при поступлении, так и при выписке ($p < 0.01$) может отражать более выраженную воспалительную реакцию в данной когорте пациентов. В ретроспективном исследовании 370 пациентов, проведенном Калач С. Е. и соавт., были получены неоднозначные результаты: у большинства пациентов с тяжелой формой COVID-19 применение ингибиторов интерлейкина-6 привело к улучшению состояния, однако в отдельных случаях потребовалось дополнительное введение препаратов той же фармакологической группы для достижения эффекта [14].

Также важно отметить динамику изменения температуры при поступлении и на момент выписки. Так, на 7-й день после введения исследуемого препарата, а также к моменту выписки температура была значимо ниже в группе олокизумаба ($p = 0.01$), что может свидетельствовать о более быстром купировании воспалительной реакции. Быстрое снижение температуры до нормальных значений также продемонстрировано в исследовании Землянухиной О. А. и соавт. Авторы описывают, что после подкожного введения олокизумаба в течение суток уровень СРБ снизился до 10.4 мг/л, активность АСТ – с 43 до 20 ед/л, а концентрация интерлейкина-6 – до 3.0 пг/мл. Одновременно, практически в течение 3 часов, температура тела понизилась до нормальных значений [15].

Заключение. В ходе исследования было проведено сравнительное ретроспективное когортное исследование, направленное на оценку профилактического потенциала олокизумаба у госпитализированных пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Анализ демографических данных показал, что группы были сопоставимы по основным характеристикам, однако в группе олокизумаба чаще встречались онкологические заболевания (28.1% против 4.7%, $p = 0.000$) и ХОБЛ (8.5% против 1.1%, $p = 0.000$), тогда как в контрольной группе преобладали пациенты с ЦВБ (12.4% против 3.6%, $p = 0.000$), ИБС (22.6% против 13.7%, $p = 0.000$) и ожирением (19.7% против 6.2%, $p = 0.000$). Результаты исследования продемонстрировали, что применение олокизумаба оказывало влияние на динамику воспаления и клинические исходы. В группе олокизумаба наблюдалось более быстрое снижение температуры тела ($p = 0.01$ через 7 дней), однако показатели сатурации кислорода на момент выписки оставались

выше в контрольной группе (97.31% против 96.78%, p = 0.000). Что касается летальности, частоты перевода в ОРИТ и ИВЛ, то в группе олокизумаба наблюдалась тенденция к снижению смертности и потребности в респираторной поддержке, однако различия не во всех случаях достигали статистической значимости. Анализ лабораторных показателей продемонстрировал, что уровни СРБ и ферритина снижались быстрее у пациентов, получавших олокизумаб, что может свидетельствовать о его влиянии на воспалительный процесс. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения влияния олокизумаба на клинические исходы у пациентов с COVID-19, с учетом возможного влияния сопутствующей патологии и фоновой терапии.

Список литературы

1. URL: https://covid19.who.int/

2. Xie Y., Choi T., Al-Aly Z. Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in the Pre-Delta, Delta, and Omicron Eras // N Engl J Med. 2024. Vol. 391, № 6. PP. 515–525.

3. Severe COVID-19 infection: An institutional review and literature overview / O. Akpoviroro [et al.] // PLoS One. 2024. Vol. 19, № 8. P. e0304960. Erratum in: PLoS One. 2024. Vol. 19, № 9. P. e0310284.

4. The impact of COVID-19 on cancer patients / D. Wekking [et al.] // Cytokine Growth Factor Rev. 2024. Vol. 75. PP. 110–118.

5. Demographics, comorbidities and risk factors for severe disease from the early SARS-CoV-2 infection cases in Queensland, Australia / A. Oats [et al.] // Intern Med J. 2024. Vol. 54, № 5. PP. 786–794.

6. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the `Cytokine Storm' in COVID-19 // J Infect. 2020. Vol. 80, № 6. PP. 607–613.

7. Andrews H. S., Herman J. D., Gandhi R. T. Treatments for COVID-19 // Annu Rev Med. 2024. Vol. 75. PP. 145–157.

8. Эффективность применения препарата олокизумаб у пациентов с Covid-19 [Электронный ресурс] / Т. В. Гома [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. 2022. № 5-2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-primeneniya-preparata-olokizumab-u-patsientov-s-covid-19 (дата обращения: 20.10.2025).

9. Анализ диагностики и лечения пациентов с COVID-19 во временном инфекционном госпитале, развернутом в многопрофильной городской больнице / А. А. Визель [и др.] // Вестник современной клинической медицины. 2022. Т. 15, вып. 3. С. 7–14.

10. Олокизумаб снижает риски летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения / Е. В. Тавлуева [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 4. С. 8–18.

11. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review / L. Ghosn [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. 2023. Vol. 6, № 6. P. CD013881.

12. Эффективность таргетной терапии ингибитором ИЛ-6 (олокизумаб) в купировании гипервоспаления при среднетяжелой пневмонии, обусловленной вирусом SARS-COV-2 [Электронный ресурс] / Н. Г. Ганюкова [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. 2020. Т. 5. № 4. 8–13.

13. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19 / В. Н. Антонов [и др.] // Терапевтический архив. 2020. Т. 92, № 12. С. 148–154.

14. Опыт применения моноклональных антител – ингибиторов интерлейкина-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести / С. Е. Калач [и др.] // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. № 2(127). С. 103–106.

15. Влияние иммунотропных препаратов на протекание цитокинового шторма при коронавирусной инфекции (на примере клинического случая) [Электронный ресурс] / О. А. Землянухина [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021. № 3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-immunotropnyh-preparatov-na-protekanie-tsitokinovogo-shtorma-pri-koronavirusnoy-infektsii-na-primere-klinicheskogo (дата обращения: 20.10.2025).

ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУРРОГАТНЫХ КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Т.И. Бушева[1, 2], А.Р. Касимова[1, 3]

[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
[2]СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург, Россия;
[3]Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. В статье рассматриваются особенности использования суррогатных конечных точек (СКТ) в клинических исследованиях, их преимущества, а также существующие проблемы, связанные с их

применением, и пути их решения. Анализируются международные практики и критерии классификации СКТ, а также подходы к их валидации и обоснованию. Особое внимание уделяется нормативной базе, необходимости формирования единых стандартов и регулятивных рекомендаций. Подчеркивается важность развития системных решений для повышения надежности и прозрачности использования суррогатных конечных точек, что способствует ускорению разработки новых лекарственных средств и повышению их безопасности для пациентов.

Ключевые слова: оценка технологий здравоохранения, суррогатные конечные точки, оценка эффективности медицинской технологии.

PROSPECTS AND PROBLEMS OF USING SURROGATE ENDPOINTS IN CLINICAL TRIALS

***T.I. Busheva*[1, 2], *A.R. Kasimova*[1, 3]**
[1]*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), Saint Petersburg, Russia;*
[2]*Saint Petersburg State Healthcare Institution "Hospital for War Veterans", Saint Petersburg, Russia;*
[3]*R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russia*

Abstract. This article examines the specifics of using surrogate endpoints (SEPs) in clinical trials, their advantages, and the existing problems and challenges associated with their use. International practices and criteria for SEP classification, as well as approaches to their validation and justification, are analyzed. Particular attention is paid to the regulatory framework of the Russian Federation and the need to develop uniform standards and regulatory guidelines. The importance of developing systemic solutions to improve the reliability and transparency of using surrogate endpoints is emphasized, thereby accelerating the development of new drugs and improving their safety for patients.

Keywords: health technology assessment, surrogate endpoints, medical technology effectiveness assessment.

Введение. В клинических исследованиях оценка эффективности и безопасности новых медицинских препаратов и методов лечения является критически важной задачей. Традиционные конечные точки, такие как выживаемость или полное излечение, часто требуют длительного времени и больших ресурсов для получения достоверных результатов. В таких случаях на по-

мощь приходят суррогатные конечные точки – биомаркеры или показатели, которые служат заместителями клинически значимых исходов и позволяют значительно ускорить процесс оценки терапевтического воздействия [1]. Применение суррогатных конечных точек способствует оперативному принятию решений, снижению затрат и оптимизации дизайна исследований, однако их использование требует строгой валидации, подтверждения клинической значимости и безопасности [2]. В данной публикации рассматриваются основные принципы выбора и применения суррогатных конечных точек в клинических испытаниях, а также обсуждаются их преимущества, ограничения и современные подходы к валидации.

Цель: обобщить и систематизировать опубликованную в открытых источниках информацию, посвященную использованию суррогатных конечных точек при оценке эффективности медицинских технологий.

Материалы и методы. В базах данных PubMed (MEDLINE), Elibrary и Киберленинка были проведены поисковые запросы по ключевым словам. Запрос формировался на основе термина "суррогатная конечная точка" и "оценка эффективности медицинской технологии". Также при написании статьи использовался отчет White paper, подготовленный под руководством Агентства по лекарственным препаратам Канады (CDA-AMC), Института клинических и экономических исследований (ICER) в США, Министерства здравоохранения и ухода за престарелыми Австралии, Национального института здравоохранения (ZIN) в Нидерландах, Института оценки технологий в здравоохранении (IETS) в Колумбии и Rubix Health в США. В результате поиска за период с 2001 по 2024 гг. были найдены 547 статей, опубликованных на русском и английском языках. После ознакомления с заголовками исключено 520 статей, а после ознакомления с абстрактами - оставлены только исследования, посвященные непосредственно роли суррогатных точек в фармакоэкономическом анализе. Так же были исключены публикации, в которых суррогатные точки упоминались как средство оценки эффективности технологии здравоохранения. Таким образом, было выбрано и проанализировано 7 публикаций. Также в ходе написания этой статьи был использован новый отчет White paper 2025 года.

Результаты: количество исследований, в которых используются суррогатные конечные точки, растет, однако единства в отношениях между регуляторными органами (отвечающими за регистрацию клинических исследований) и органами оценки технологий здравоохранения по отношению к суррогатным конечным точкам нет. Органами оценки технологий здравоохранения разных стран предпринято много попыток к созданию единого подхода к использованию и затем к анализу суррогатных конечных точек. Преимуществ использования суррогатных конечных точек несколько: во-первых, ускорение длительности проводимых исследований, ускорение регистрации лекарственного препарата; во-вторых, снижение количества субъектов в исследовании, и как следствие, снижение стоимости исследования [1].

FDA (Food and Drug Administration - управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) приводит список одобренных СКТ, которые можно использовать для регистрации или лицензирования лекарственных средств (перечислены нозологические формы и применимые для их оценки СКТ). Согласно этому списку суррогатные конечные точки можно разделить на три категории: «кандидат», «разумно вероятная» и «проверенная».

У категории «кандидат» предполагается патофизиологическая связь между суррогатной конечной точкой и клиническим исходом, но эпидемиологические данные для установления корреляции между ними отсутствуют. К таким точкам относятся баллы по шкале оценки депрессии, баллы по шкале оценки боли.

У категории «разумно вероятная» доказана патофизиологическая связь между суррогатной конечной точкой и клиническим исходом, данные для установления корреляции между ними в работе. Такие конечные точки принимаются в обсуждениях между FDA и спонсором, что может привести к ускоренному одобрению лекарств и медицинских устройств, но требуются пострегистрационные испытания для подтверждения ожидаемого эффекта на заболеваемость или смертность. К таким точкам относятся С-реактивный белок при лечении воспалительного процесса.

Категория «проверенная» сочетает в себе четкое патофизиологическое обоснование и данные крупных проспективных эпидемиологических и/или рандомизированных клинических

исследований, которые доказывают, что воздействие на суррогатную конечную точку предсказывает воздействие на клинический исход. Проверенные суррогатные конечные точки могут использоваться в качестве основы для регулярного одобрения медицинского продукта без необходимости проведения дополнительных исследований для подтверждения клинической пользы. К таким точкам, например, относится гликированный гемоглобин при диабете [1].

Также FDA определяет причины, которые обосновывают использование суррогатных конечных точек для принятия регулирующих решений: во-первых, в ситуациях, когда проведение исследований в сравнении с плацебо неэтично, а прямые результаты, имеющие отношение к пациенту, потребуют длительных исследований; во-вторых, когда использование суррогатной конечной точки ускоряет доступ к перспективным методам лечения нозологических форм, для лечения которых отсутствует зарегистрированный эффективный аналог (когда есть высокая потребность в препаратах).

Существует ряд проблем использования суррогатных конечных точек. Во-первых, не существуют единого определения суррогатных конечных точек. Во-вторых, необходимо быть уверенным в клинической и практической значимости суррогатной конечной точки. Усложняет эту задачу отсутствие единого руководства по методам валидации полученных данных [5]. Также необходимо быть уверенным в безопасности исследуемого метода лечения. Условия использования суррогатных точек в нормативных документах, регуляторах органов прописаны крайне скудно, поэтому большинство органов оценки технологии здравоохранения имеют ограниченные рекомендации по использованию суррогатных конечных точек в своих методических руководствах.

В Российской Федерации есть ряд нормативных актов, которые регламентируют использование суррогатных конечных точек при проведении испытаний: Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» – содержит общие положения о клинических исследованиях лекарственных средств, в том числе требования к оценке эффективности и безопасности, а также к использованию суррогатных и клинически значимых конечных точек, (добавила запятую) и Приказ Минздрава России

№ 134н «Об утверждении порядка проведения клинических исследований лекарственных средств» – устанавливает требования к проектам исследований, в том числе к выбору конечных точек, их валидности и соответствию зарегистрированным протоколам.

Обсуждения: преимущества использования суррогатных конечных точек очень велики: в перспективе они помогают грамотно распределить средства, что очень важно в условиях ограниченного бюджета, а также экономится самый ценный ресурс в медицине - время. Безусловно, есть и проблемы их использования, но есть ряд мер, которые помогут их разрешить. Во-первых, это расширение числа проверенных суррогатных конечных точек и условий их использования (убрала запятую) путем проведения эпидемиологических исследований. Во-вторых, создание единой формы протоколов и отчетов при использовании суррогатных конечных точек, для разработки которых необходимо участие и органов, регламентирующих проведение исследований, и органов постмаркетинговой оценки технологий здравоохранения. К примеру, в Великобритании уже существуют варианты таких документов, одобренных комитетом по безопасности лекарственных средств [7, 8].

Новый абзац. Наконец, можно создать единую живую библиотеку, одобренную обеими сторонами органов? (тут не поняла, стороны чего?) оценки технологий здравоохранения, в которой будет подробно расписаны порядок проведения клинических исследований, правила валидация этих точек (убрала запятую) и затем оценки результатов этих исследований [3, 6], проведенных с помощью использования суррогатных конечных точек. Также в этой библиотеке разумно разместить примеры исследований на каждую категорию конечных точек [4].

Выводы: использование суррогатных конечных точек в клинических исследованиях обладает значительным потенциалом для ускорения разработки и внедрения новых медицинских технологий, а также для снижения их стоимости. Однако для обеспечения их эффективности, безопасности и регулятивной приемлемости необходимы согласованные международные стандарты, системы валидации и четкие регуляторные рекомендации. Внутри страны важно развивать национальную нормативную базу, расширять практический опыт и создавать централизованные информационные ресурсы, что позволит повысить

доверие к суррогатным конечным точкам и обеспечить их рациональное применение. Такой комплексный подход повысит качество исследований, ускорит доступ пациентов к инновационным препаратам и снизит риски, связанные с их применением.

Список литературы

1. Навасардян А. Р., Марцевич С. Ю. Конечные точки: виды, особенности выбора, интерпретация полученных результатов на примере кардиологических исследований // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21, № 5. С. 3243. URL: https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3243 (дата обращения: 20.03.2025).

2. Ягудина Р. И., Чибиляев В. А. Использование конечных и суррогатных точек в фармакоэкономических исследованиях // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2010. № 2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-konechnyh-i-surrogatnyh-tochek-v-farmakoekonomicheskih-issledovaniyah (дата обращения: 20.03.2025).

3. NICE DSU Technical Support Document 20: Multivariate meta-analysis of summary data for combining treatment effects on correlated outcomes and evaluating surrogate endpoints [Электронный ресурс] / S. Bujkiewicz [et al.]. 2019. URL: https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list (дата обращения: 20.03.2025).

4. Canada's Drug Agency (CDA-AMC), previously the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); the Institute for Clinical and Economic Review (ICER) in the US; the Australian Department of Health and Aged Care; the National Health Care Institute (ZIN) in the Netherlands; the Institute for Technology Assessment in Health (IETS) in Colombia; Rubix Health in the US. White paper. Surrogate endpoints in cost-effectiveness analysis for use in health technology assessment.

5. Time to Review the Role of Surrogate End Points in Health Policy: State of the Art and the Way Forward / O. Ciani [et al.] // Value Health. 2017. Vol. 20, № 3. PP. 487–495.

6. Elston J., Taylor R. S. Use of surrogate outcomes in cost-effectiveness models: A review of United Kingdom health technology assessment reports // International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2009. Vol. 25, № 1. PP. 6–13.

7. Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial protocols (SPIRIT-Surrogate): extension checklist with explanation and elaboration / A. M. Manyara [et al.] // BMJ. 2024. Vol. 386. P. e078525.

8. Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial reports (CONSORT-Surrogate): extension checklist with explanation and elaboration / A. M. Manyara [et al.] // BMJ. 2024. Vol. 386. P. e078524.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕПОЛИЗУМАБА В ДОСТИЖЕНИИ КОНТРОЛЯ НАД ТЕЧЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Т.С. Гладкая, М. Еремчук,
О.А. Жданова, А.С. Рогачева-Радинская
Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Аннотация. Бронхиальная астма (БА) – мультифакторное заболевание, для достижения контроля заболевания применяются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Цель исследования – оценить влияние терапии меполизумабом на контроль БА у детей. В ВДКБ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко изучены истории болезни 7 пациентов 9–16 лет, получавших меполизумаб в течение 24 месяцев. Оценивались частота обострений и госпитализаций, динамика показателей клинического анализа крови. Результаты исследования показали у двоих детей 15–16 лет достижение контроля заболевания, нормализацию лейкоцитарной формулы и снижение уровня IgE. Среди детей 9–12 лет отмечено прогрессирование до тяжелой неконтролируемой БА. Назначение ГИБП требует тщательного подбора конкретного препарата и его замены при неэффективности.

Ключевые слова: меполизумаб, бронхиальная астма, дети, генно-инженерная терапия.

ASSESSMENT OF MEPOLIZUMAB EFFICACY IN ACHIEVING CONTROL OF BRONCHIAL ASTHMA COURSE IN CHILDREN

T.S. Gladkaya, M. Eremchuk,
O.A. Zhdanova, A.S. Rogacheva-Radinskaya
Voronezh State Medical University
named after N.N.Burdenko, Voronezh, Russia

Abstract. Bronchial asthma (BA) is a multifactorial disease, and genetically engineered biological drugs (GEBD) are used to achieve disease control. The aim of the study was to evaluate the effect of mepolizumab therapy on asthma control in children. The medical history of 7 patients aged 9–16 who received mepolizumab for 24 months was studied at the VCCH of N.N. Burdenko VSMU. The frequency of exacerbations and hospitalizations, as well as the dynamics of clinical

blood test parameters were evaluated. The results of the study showed that 2 children aged 15–16 years achieved disease control, normalization of the leukocyte formula and a decrease in IgE levels. Progression to severe uncontrolled asthma was noted among children aged 9–12 years. The appointment of GEBD requires careful selection of a specific drug and its replacement if ineffective.

Keywords: mepolizumab, bronchial asthma, children, genetically engineered biological drug therapy.

Актуальность. Бронхиальная астма (БА) – мультифакторное заболевание, наиболее часто встречающаяся хроническая патология в детском возрасте [1]. В структуре заболеваемости респираторной системы у детей с 0 до 14 лет в Российской Федерации БА занимает второе место с показателем 1189,4 случаев на 100 тысяч соответствующей популяции [2].

Современной целью фармакотерапии БА является достижение полного контроля над симптомами заболевания и профилактика обострений [3]. Лечение тяжелой БА в соответствии со ступенчатым подходом может включать генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в частности меполизумаб – гуманизированное моноклональное антитело. Меполизумаб селективно блокирует связывание интерлейкина-5 (ИЛ-5) с альфасубъединицей его рецептора на эозинофилах, подавляя тем самым ИЛ-5-опосредованную сигнализацию, что приводит к ингибированию пролиферации и повышению апоптоза эозинофилов [4, 5].

Цель: оценить влияние терапии меполизумабом на контроль БА у детей.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинской документации 7 пациентов 9-16 лет пульмонологического отделения Воронежской детской клинической больницы ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, получавших терапию меполизумабом в период с 2022 по 2025 год. Критерием включения являлось наличие неконтролируемого течения БА, рефрактерной к базисной терапии в соответствии с 3-й и 4-й ступенями GINA. Продолжительность наблюдения на фоне применения ГИБП составила 24 месяца. Для оценки эффективности лечения проводился сравнительный анализ частоты обострений и госпитализаций, а также динамики

показателей клинического анализа крови – эозинофилов, сегментоядерных нейтрофилов, тромбоцитов, лимфоцитов, лейкоцитов, иммуноглобулина Е (IgE) до начала и после назначения генно-инженерной терапии. Все участники исследования или их законные представители подписали информированное добровольное согласие на обработку персональных данных и медицинские вмешательства.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 10.0 (StatSoft). Количественные показатели представлены в виде медианы с межквартильным размахом [25; 75 перцентиль].

Результаты. В исследованной выборке из 7 пациентов с исходно неконтролируемой БА средней степени тяжести (n = 5) и тяжелой степени (n = 2) отмечена гетерогенная динамика контроля заболевания.

У большинства пациентов (n = 5, 9-12 лет) не удалось достичь контроля над заболеванием: течение БА осталось неконтролируемым, при этом у данной подгруппы наблюдалось прогрессирование тяжести заболевания. В противоположность этому, у двух пациентов (15-16 лет) зафиксирована положительная динамика, характеризующаяся переходом течения БА в контролируемую форму с сохранением средней степени тяжести.

При оценке динамики лабораторных показателей у детей на фоне биологической терапии получены следующие результаты (таблица). Количество эозинофилов у всех пациентов сохранялось в пределах референтных значений как до, так и после начала лечения меполизумабом. Динамика уровня сегментоядерных нейтрофилов имела тенденцию к повышению, особенно у пациентов с положительным ответом на терапию ГИБП ($p < 0,05$), Уровень лимфоцитов на фоне терапии нормализовался, особенно у детей с положительным ответом на терапию. Уровень тромбоцитов также имел тенденцию к снижению в пределах референсных значений. Концентрация IgE увеличилась у большинства пациентов с отрицательным ответом на терапию и снизилась в группе с положительной реакцией на ГИБП.

Изменения показателей клинического анализа крови дна фоне терапии меполизумабом бронхиальной астмы у детей

Показатели	Отрицательная динамика (n = 5)		Положительная динамика (n = 2)	
	до терапии	после	до терапии	после
Лейкоциты ($\times 10^9$/л)	8,8 [6,5; 9,1]	8,9 [7,6; 9,7]	6,5 [6,4; 6,7]	8,1 [7,7; 8,4]
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	56 [52; 63]	58 [57; 67]	42 [41; 43]*	62 [58; 66]*
Эозинофилы (%)	1 [1; 1]	1 [1; 1]	2,5 [1,8; 3,3]	3 [3; 3]
Лимфоциты (%)	35 [26; 38]	28 [28; 33]	46,5 [45,3; 47,8]	37,5 [36,3; 38,8]
Тромбоциты ($\times 10^9$/л)	269 [263; 404]	258 [257; 267]	296,5 [272,8; 320,3]	263 [231; 295]
Иммуноглобулин Е (МЕ/мл)	900 [845; 1749]	1006 [647; 2200]	301,5 [216,75; 386,25]	215,5 [208,3; 248,3]

* $p < 0,05$

В группе пациентов 9-12 лет (n = 5) отмечено увеличение количества обострений БА с 6 [6;8] до 8 [8;10] эпизодов в год, сопровождавшееся ростом частоты госпитализаций с 4 [3;5] до 5 [4;5] случаев в год. В старшей возрастной группе 15-16 лет, (n = 2) зафиксирована положительная динамика: медианное значение обострений снизилось с 5,5 [5,3; 5,8] до 3,6 [3,3; 3,8] эпизодов в год при одновременном уменьшении частоты госпитализаций с 3 [3; 3] до 2 [2; 2] случаев в год.

Выводы. Терапия меполизумабом демонстрирует гетерогенный профиль эффективности при тяжелой неконтролируемой БА у детей. Контроль заболевания с переходом в среднетяжелую форму достигнут у ограниченной когорты пациентов старшего возраста (15-16 лет), в то время как в группе детей 9-12 лет отмечено прогрессирование до тяжелой неконтролируемой БА. Лабораторные данные указывают на нормализацию лейкоцитарной формулы и снижение уровня IgE у детей с положительным ответом на терапию. Назначение ГИБП требует тщательного подбора конкретного препарата и его замены при неэффективности.

Список литературы

1. Maintenance therapy for children and adolescents with asthma: guidelines and recommendations from the Emilia-Romagna Asthma (ERA) Study Group / V. Fainardi [et al.] // J Clin Med. 2023. Vol. 12, № 17. PP. 5467.

2. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе / Д. Ю. Овсянников [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 4. С. 101–107.

3. Ненашева Н. М. Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения // Медицинский совет. 2019. № 15. С. 50–61.

4. Клиническая эффективность препарата меполизумаб в терапии тяжелой эозинофильной астмы у детей / В. Н. Дроздов [и др.] // Медицинский совет. 2020. № 18. С. 115–121.

5. Эффективность меполизумаба в лечении тяжелой астмы со смешанным гранулоцитарным паттерном воспаления дыхательных путей (описание клинических случаев) / А. М. Губарева [и др.] // Архивъ внутренней медицины. 2024. № 1 (75). С. 15–22.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОДХОДОВ К АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У БЕРЕМЕННЫХ: ИССЛЕДОВАНИЕ ВРАЧЕБНЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ ТЕРАПЕВТОВ И АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

М.С. Данилова

Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия

Аннотация. Исследование выявило междисциплинарные различия в назначении антибиотиков при гестационном пиелонефрите: акушеры-гинекологи чаще инициируют терапию и рассматривают альтернативные препараты, чем терапевты. Результаты подтверждают необходимость оптимизации междисциплинарного взаимодействия.

Ключевые слова: врачебные предпочтения, фармакоэпидемиологическое исследование, междисциплинарный подход, безопасность фармакотерапии, рациональная антибиотикотерапия.

COMPARATIVE ANALYSIS OF APPROACHES TO ANTIMICROBIAL THERAPY FOR ACUTE PYELONEPHRITIS IN PREGNANT WOMEN: A STUDY OF TREATMENT PREFERENCES AMONG THERAPISTS AND OBSTETRICIAN-GYNECOLOGISTS

M.S. Danilova
Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

Abstract. The study revealed interdisciplinary differences in antibiotic prescribing for gestational pyelonephritis: obstetrician-gynecologists were more likely to initiate therapy and consider alternative drugs than therapists. The results confirm the need to optimize interdisciplinary collaboration.

Keywords: physician preferences, pharmacoepidemiological study, interdisciplinary approach, pharmacotherapy safety, rational antibiotic therapy.

Актуальность. Острый пиелонефрит – распространенное (1-2%) и опасное осложнение беременности, чаще возникающее во 2–3 триместрах. Его лечение осложняется растущей антимикробной резистентностью. Данные AMRmap подтверждают, что традиционно назначаемые цефалоспорины и пенициллины теряют эффективность из-за их широкого применения. Что требует строго подхода к терапии: эмпирический выбор антибиотика должен учитывать локальную резистентность, риски для плода (например, преждевременные роды), а лечение – оперативно корректироваться по результатам посева. Актуальной задачей является применение более эффективных препаратов (карбапенемы) при резистентных формах и соблюдение клинических рекомендаций для профилактики осложнений у матери и ребенка [1-3].

Цель исследования. Проанализировать и сравнить предпочтения врачей терапевтического профиля и врачей акушеров-гинекологов в вопросах фармакотерапии пиелонефрита у беременных и оценить их соответствие действующим клиническим рекомендациям.

Материалы и методы. Автором данной работы проведен дополнительный анализ исследования PIKAP с целью выявить возможное различие между врачами терапевтического профиля

и акушерами-гинекологами (АиГ) в назначении антимикробных препаратов (АМП). «Исследование проводилось в 2018-2022 гг. при помощи метода анонимного анкетирования среди врачей семи областей/регионов России (Белгородская, Новосибирская, Челябинская, Московская, Сахалинская, Воронежская области и Краснодарского края). Авторское полное название исследования – The study of physicians' knowledge in antimicrobials usage in pregnant women, сокращенное – PIKAP» [4-6]. Использовались методы χ^2-критерия, значимость различий фиксировалась при $p < 0,05$. Испытуемым предлагалось указать АМП, назначаемые при пиелонефрите у беременных. Вопрос был открытым.

Результаты. Из 223 участников исследования (66,8% терапевтов и 33,2% акушеров-гинекологов) АМП назначали 85,1% врачей АиГ против 62,4% терапевтов ($p = 0,045$). Препаратами выбора в обеих группах были защищенные пенициллины (52,7% и 56,4% соответственно; $p = 0,604$). Цефалоспорины занимали второе место по популярности у АиГ (43,2%). Альтернативные препараты чаще указывали акушеры-гинекологи (32,4% против 16,8%; $p = 0,008$). Врачи АиГ отдавали предпочтение пенициллинам, который был указан в 18,9% анкет от АиГ, врачи терапевтического профиля отдавали предпочтение цефалоспоринам – 10,7%.

Вывод. Выявлены значимые различия в подходах к антибиотикотерапии между акушерами-гинекологами и терапевтами при лечении пиелонефрита у беременных. Акушеры-гинекологи статистически значимо чаще инициируют терапию и рассматривают альтернативные препараты, в то время как терапевты проявляют большую сдержанность в назначениях.

Список литературы

1. Данилова М. С., Бонцевич Р. А., Максимов М. Л. Бактериальный вагиноз и сопряженные с ним заболевания, передающиеся половым путем, как фактор риска формирования трубно-перитонеального бесплодия (обзор литературы) // Главврач. 2024. № 1. С. 41–48.

2. Клинические рекомендации. Инфекция мочевых путей при беременности, 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/719_1

3. Национальный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ДАРМИС-

2023». / Р. С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024 Т. 26, № 3. С. 328–337.

4. Предпочтения врачей в вопросах выбора лекарственных препаратов и тактики ведения беременных с бактериальными инфекциями мочеполовой системы. Исследование PIKAP / Р. А. Бонцевич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2025. Т. 27, № 2. – В печати.

5. Знания и предпочтения врачей в вопросах фармакотерапии беременных с инфекциями дыхательных путей: исследование PIKAP / Р. А. Бонцевич [и др.] // Медицинский совет. 2024. Т. 18, № 9. С. 184–192.

6. The choice of antimicrobial therapy among physicians in the treatment of gestational pyelonephritis / N. A. Chuhareva [et al.] // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2016. Vol. 2, № 3. P. 46–50.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ И ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

И.В. Журавлева, М.С. Никифорова, А.Н. Фарман
Чувашский государственный университет
имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Аннотация. Сахарный диабет (СД) признан глобальной социально значимой неинфекционной эпидемией. Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), количество пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире достигло 537 млн (IDF atlas 2021), что опередило ранее прогнозируемые темпы прироста на 10–12 лет, а к 2045 г. ожидается практически двукратное увеличение до 783 млн человек (на 46%) [6].

Ключевые слова: сахарный диабет, ингаляционный инсулин, тирзепатид, имеглимин, бета-клетки, Е-клетки.

MODERN METHODS AND DRUGS FOR THE TREATMENT OF DIABETES

I.V. Zhuravleva, M.S. Nikiforova, A.N. Farman
I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is recognized as a global socially significant non-communicable epidemic. According to the International Diabetes Federation (IDF), the number of patients with DM aged 20–79

years in the world has reached 537 million (IDF atlas 2021), which is 10–12 years ahead of previously predicted growth rates, and by 2045, an almost twofold increase to 783 million people (46%) is expected [6].

Keywords: diabetes mellitus, inhaled insulin, tirzepatide, imeglymin, beta cells, E cells.

Актуальность. В Российской Федерации (РФ), так же как и в других странах мира, продолжается рост распространенности СД – по последним данным, количество пациентов с СД в РФ на период окончания 2021 г. составило 5 млн 168,8 тыс. человек [1].

Цель: заключается в обобщении современных данных о новых препаратах и методах лечения сахарного диабета 1 и 2 типа

Материалы и методы: для теоретической части этой работы был проведен поиск научных статей в базах данных Pubmed, ResearchGate и Elibrary за промежуток времени с 2020 по 2025 годы с использованием ключевых слов на русском и английском языках, а также других источников в сети Интеренет.

Статистика. Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2025 г., по данным ФРСД, составила 5 509 943 (3,77% населения РФ), из них: СД1 – 5,45% (300,6 тыс.), СД2 – 92,35% (5,09 млн), другие типы СД – 2,2% (121 тыс.). В Чувашской Республике на данный момент 1567 больных СД 1 типа; 39688 больных СД 2 типа [1].

Новые препараты. Инсулин Technosphere Insulin (TI) или Afrezza – это новый ингаляционный инсулиновый порошок и он показывает многообещающие результаты при СД 1 типа. Такой способ введения обладает более быстрым эффектом и уже спустя 10 минут после ингаляции глюкоза плазмы крови снижается. Недостатком является короткий период действия [7]. Препарат «Тирзетта» (Тирзепатид) компании ПРОМОМЕД является первым российским конкурентом известного и не доступного в России препарата Mounjaro. Тирзепатид представляет собой новейший класс инкретинов, который активирует сразу два регулирующие метаболизм рецептора – GLP-1 и GIP. Их сочетанное действие обеспечивает снижение массы тела преимущественно за счет ускорения метаболизации запасов жировой ткани [4]. Объяснениями данному факту могут служить 2 механизма: одним из них - наличие в подгруппе СД 2 типа с нормальной массой тела большего числа декомпенсированных форм СД 2 типа.

Поэтому более вероятным является наличие у них более высокой инсулинорезистентности при низких концентрациях лептина. Вполне возможно, что для получения более достоверных результатов необходимо было бы продолжить исследования в данном направлении [5]. «Твайміг» (имеглимин) – первый представитель нового класса глиминов для лечения СД 2 типа у взрослых. Хотя препарат потенцирует функцию бета-клеток и секрецию инсулина, оно вызывает выработку инсулина только в ответ на поступление глюкозы с пищей. Механизм действия направлен на биоэнергетику митохондрий и улучшение их функций, являясь блокатором окислительного фосфорилирования [3]. В Шанхайском институте биохимии и клеточной биологии провели внутрипеченочную имплантацию островковой ткани (Е-островки), дифференцированной in vitro из аутологичных EnSCs у пациента с СД 2 типа, у которого была нарушена секреция инсулина. Первые 27-месячные данные показали значительные улучшения в контроле гликемии и предоставили первые доказательства того, что островковые ткани могут спасти функцию островков у пациентов с СД 2 типа на поздней стадии. Авторы сообщают о необходимости дальнейших исследований для изучения фармакодинамики островков для создания «универсальных островков» в качестве готовых продуктов для лечения диабета без необходимости иммуносупрессии [8]. Также российские ученые из Пироговского университета провели исследования на животных и выяснили, что ритуксимаб может быть полезен при СД 1 типа [2].

Список литературы

1. Мониторинг СД [Электронный ресурс] // ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России : [сайт]. URL: https://sd.diaregistry.ru/?ysclid=m8he4olemp618463727 (дата обращения: 14.08.2025).

2. Новый препарат от диабета 1 типа испытывают в России [Электронный ресурс] // Российская детская клиническая больница : [сайт]. URL: https://innovanews.ru/info/news/health/novyjj-preparat-ot-diabeta-i-tipa-ispytyvajut-v-rossii/ (дата обращения: 20.08.2025).

3. «Твайміг»: абсолютно новое лекарство для лечения сахарного диабета 2-го типа [Электронный ресурс] // Мосмедпрепараты.RU : [сайт]. URL: https://mosmedpreparaty.ru/news/38010 (дата обращения: 14.08.2025).

4. «Тирзетта открывает нашим пациентам прямой доступ к инновациям мирового уровня», – Оксана Драпкина / [Электронный ресурс] // ПРОМОМЕД : [сайт]. URL: https://promomed.ru/news/tirzetta-otkryvaet-nashim-patsientam-pryamoy-dostup-k-innovatsiyam-mirovogo-urovnya (дата обращения: 24.08.2025).

5. Фарман А. Н., Новожилова А. А. Влияние гиперлептинемии на развитие отдельных компонентов метаболического синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа // Современные проблемы науки и образования. Электронный научный журнал. 2012. № 1.

6. The Diabetes Atlas [Электронный ресурс] // International Diabetes Federation : [сайт]. URL: https://diabetesatlas.org/ (дата обращения: 24.08.2025).

7. Mikhail N. Safety of Technosphere Inhaled Insulin // Curr Drug Saf. 2017. Vol. 12, № 1. PP. 27–31.

8. Treating a type 2 diabetic patient with impaired pancreatic islet function by personalized endoderm stem cell-derived islet tissue / J. Wu [et al.] // Cell Discov. 2024. Vol. 10. P. 45 URL: https://doi.org/10.1038/s41421-024-00662-3

ЗНАНИЯ ВРАЧЕЙ И СТУДЕНТОВ О ПОКАЗАТЕЛЯХ ВЫРАЖЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: 2017–2019 VS 2019–2023 гг.

Г.И. Завиткевич
Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия

Аннотация. Цель анализа – оценить уровень знаний врачей и студентов о шкалах выраженности симптоматики хронической обструктивной болезни легких, изучить динамику их знаний по результатам двух этапов исследования ASCO. Уровень знаний врачей был более высоким на обоих этапах, у обеих групп респондентов наблюдалась положительная динамика. Наиболее частой ошибкой было расценивание спирометрических показателей как признаков выраженности симптоматики ХОБЛ.

Ключевые слова: срез знаний, пульмонология, знания из реальной практики.

KNOWLEDGE OF DOCTORS AND STUDENTS ABOUT THE SEVERITY OF COPD: 2017–2019 VS 2019–2023

G.I. Zavitkevich
Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

Abstract. The purpose of the analysis is to assess the level of knowledge of doctors and students about the severity scales of chronic

obstructive pulmonary disease, to study the dynamics of their knowledge based on the results of the two stages of the ASCO study. The level of knowledge of doctors was higher in both stages, both groups of respondents showed positive dynamics. The most common mistake was to regard spirometric indicators as signs of COPD symptoms.
Keywords: knowledge cross-section, pulmonology, real-world knowledge.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается важной медико-социальной проблемой с миллионами больных по всему миру, высокими показателями инвалидизации и смертности [1]. Важным аспектом терапии является корректная оценка выраженности клинической симптоматики заболевания, которая оказывает влияние на выбор тактики лечения. В связи с этим имеет значение уровень знаний медицинских специалистов об этом аспекте и его динамика.

Цель: выяснить уровень знаний врачей и студентов о шкалах выраженности клинической симптоматики ХОБЛ в 2017–2019 и 2019–2023 гг., провести сравнительный анализ динамики.

Материалы и методы. Использовались результаты двух этапов многоцентрового исследовательского проекта ASCO (The assessment of physicians' (medical students' and doctors') knowledge in the field of COPD), II (2017–2019 гг.) и III (2019–2023 гг.), исследование проводилось анонимным анкетированием с использованием авторских анкет, составленных по актуальных клиническим рекомендациям. Полные результаты исследований представлены в профильных изданиях [2–3].

8-й вопрос анкеты заключался в указании параметров выраженной клинической симптоматики ХОБЛ со следующими вариантами ответа: a. Лейкоцитоз в анализе крови, SpO2 < 95%; b. Показатели CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2 (*корректный ответ);* c. СОЭ > 15 мм/ч, ОФВ1 < 70%; d. ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%, ОФВ1 < 50%. Для определения уровня верных ответов применялся термин «средний уровень правильности ответов» (СПО), отражающий среднее значение суммы верных, частично верных и неверных ответов. Применялся z-критерий, уровень значимости фиксировался на уровне двухстороннего $p < 0,05$.

Результаты. В ASCO-II приняли участие 421 врач и 338 студентов, наблюдались значимые различия между группами респондентов в пользу врачей: корректный ответ («CAT ≥ 10,

mMRC ≥ 2») выбрали 15,0% врачей и 10,0% студентов (z = 2,01, p = 0,04). В ASCO-III (478 врачей, 401 студент) значимых различий обнаружено не было: СПО составил 31,5% для врачей и 27,7% для студентов (z = 1,13, p > 0,05). При сравнении этапов наблюдался статистически значимый прирост СПО на 16,1% у врачей (z = -5,75, $p_{II-III} < 0,001$) и на 17,7% у студентов (z = -5,91, $p_{II-III} < 0,001$).

Чаще всего вместо верного ответа выбирался вариант «ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%, ОФВ1 < 50%». Именно его указали в ответе 82,2% врачей и 75,3% студентов в 2017–2019 гг. (z = 2,37, $p_{вр-ст} = 0,02$) и 57,5% и 64,7% врачей и студентов соответственно (z = -2,05, $p_{вр-ст} = 0,04$).

Выводы. В целом уровень знаний и врачей, и студентов о шкалах выраженности симптоматики ХОБЛ в рамках исследовательского проекта ASCO в 2017–2019 и 2019–2023 гг. можно оценить как низкий, однако между данными временными интервалами отмечается значимая положительная динамика показателя СПО. Наиболее частая ошибка респондентов – расценивание показателей спирометрии как признака выраженности клинической симптоматики заболевания, что подчеркивает необходимость уделять большее внимание шкалам CAT и mMRC при обучении студентов и разработке программ повышения квалификации врачей.

Список литературы

1. Бонцевич Р.А., Завиткевич Г.И., Батищева Г.А., Невзорова В.А., Цыганкова О.В., Кетова Г.Г. и др. Этиология, патогенез и диагностика хронической обструктивной болезни легких: оценка знаний врачей и студентов старших курсов. Итоги исследования ASCO-III // Медицинский Совет. 2025. Т. 19, № 9. С. 69-79. DOI: 10.21518/ms2025-037.

2. Бонцевич Р.А., Шершнева А.С., Вовк Я.Р., Филиниченко Т.С., Прозорова Г.Г., Кириченко А.А. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: оценка знаний врачей терапевтического профиля. Итоги исследования ASCO-II // Врач. 2020. Т. 31, № 7. С. 68–74. DOI: 10.29296/25877305-2020-07-13.

3. Bontsevich R.A., Adonina A.V., Vovk Y.R., Batisheva G.A., Cherenkova O.V., Ketova G.G. et al. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Arch Razi Inst. 2022, vol 77(1), pp. 439–447. DOI: 10.22092/ari.2021.356613.1882.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕОРГАНИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В РАЗЛИЧНЫХ СОРТАХ ХМЕЛЯ

А.А. Ибрагимова, А.А. Ермакова, Н.Е. Гималдинова, С.И. Павлова
Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Аннотация. Шишки хмеля – уникальный продукт, содержащий большое количество микро- и макроэлементов, который следует использовать не только в пивоварении. Биологически активные соединения хмеля обладают мочегонным, спазмолитическим, седативным и другими эффектами. Это свидетельствует о необходимости фармакологического исследования компонентов шишек хмеля с целью создания как БАДов, так и лекарственных препаратов.

Содержание активных компонентов шишек хмеля зависит от сорта, климата, почвы, других условий произрастания. В Чувашской Республике наблюдается дефицит меди, марганца, селена и железа в почве. Этот недостаток сказывается на содержании макро- и микроэлементов в растениях, произрастающих в данной местности. В работе проанализированы шишки хмеля сортов «Фараон», «Викинг» и «Подвязный» (источник: пос. Опытный Цивильского муниципального округа), выявлены различия по составу химических элементов.

Ключевые слова: шишки хмеля, состав, макроэлементы, микроэлементы, фармакологическая активность.

COMPARATIVE ANALYSIS OF INORGANIC ELEMENTS IN VARIOUS HOP VARIETIES

A.A. Ibragimova, A.A. Ermakova, N.E. Gimaldinova, S.I. Pavlova
I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract. Hop cones are a unique product that contains a large number of micro- and macroelements, which should be used not only in brewing. The biologically active compounds in hop cones have diuretic, antispasmodic, sedative, and other effects. This highlights the need for pharmacological research on the components of hop cones in order to create both dietary supplements and pharmaceuticals.

The content of active components in hop cones depends on the variety, climate, soil, and other growing conditions. In the Chuvash Republic, there

is a shortage of copper, manganese, selenium and iron in the soil. This deficiency affects the content of macro- and microelements in plants growing in the area. The work analyzes hop cones of the varieties "Pharaoh", "Viking" and "Podvyazny" (source: vill. Experimental of the Civil Municipal District) and revealed differences in the composition of chemical elements.

Keywords: hops, chemical composition, macroelements, microelements, pharmacological activity.

Введение. Хмель (Humulus) – достаточно распространенная сельскохозяйственная культура. Это вид ветроопыляемых многолетних травянистых растений из семейства коноплёвых и одно из самых быстрорастущих культурных растений: его побеги растут на несколько сантиметров в сутки [4, 651]. Тычиночные (мужские) цветки собраны в пазушные метельчатые соцветия, пестичные (женские) цветки расположены по два в пазухах кроющих чешуй, образующих поникающие серёжковидные соцветия, разрастающиеся к плодоношению в соплодия (шишки). Хмель представляет собой ценную сельскохозяйственную культуру и стойко ассоциируется лишь с пивоварением. Однако его компоненты используют и в других отраслях, включая медицину.

В России произрастает два вида: хмель обыкновенный (H. lupulus) (распространён повсеместно, за исключением северных территорий) и хмель лазящий (H. scandens) (встречается на Дальнем Востоке) [1, 105]. В настоящее время хмель остаётся единственным природным источником горьких веществ. Эти соединения уникальны для шишек хмеля и не встречаются в других растениях. С фармакологической точки зрения активные компоненты шишек обладают успокаивающим, мочегонным, спазмолитическим, эстрогенным действием, а также входят в состав ряда биологически активных добавок к пище.

Чувашская Республика – основной район хмелеводства в нашей стране. Более 90% валового сбора хмеля приходится на Чувашию [2, 17] – первое место в России. Так, например, в 2024 г. в Чувашии было собрано 218 тонн хмеля, что составляет основную часть от общего российского урожая в 328,8 тонны. В основном хмель выращивают в Ядринском, Урмарском, Вурнарском и Цивильском районах, где возделываются сорта,

внесенные в Государственный реестр: «Подвязный», «Крылатский», «Флагман», «Фаворит», «Феодал», «Факир», «Форвард», «Ароматный», «Сувар» и другие. В Чувашском НИИСХ изучается единственная в России мировая коллекция хмеля из 248 сортов [3, 195].

Богатая сырьевая база хмеля Чувашского региона создает возможности для изучения фармацевтических и фармакологических свойств биологически активных компонентов этого растения с целью создания препаратов для медицинского применения. Это направление научных исследований может принести пользу многим отраслям экономики и здравоохранения.

В настоящей работе представлены результаты изучения химического состава соплодий трех сортов хмеля: «Фараон», «Викинг», «Подвязный». Исследование проводилось в лабораториях медицинского и химико-фармацевтического факультетов Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова при помощи энергодисперсионного рентгенофлуоресцентного спектрометра EDX-7000 после очистки, измельчения в порошок и таблетирования сырья шишек.

По результатам исследования были получены следующие данные (таблица):

Сравнительное содержание микро- и макроэлементов в образцах хмеля трех сортов

«Викинг»			«Подвязный»		«Фараон»	
1	Ca	45,128%	K	49,861%	K	46,733%
2	K	38,994%	Ca	37,709%	Ca	42,506%
3	Si	4,680%	Si	3,790%	Si	3,422%
4	Fe	3,576%	P	3,733%	P	3,019%
5	P	3,440%	S	2,229%	S	2,009%
6	S	2,545%	Fe	1,004%	Fe	1,120%
7	Mn	0,657%	Mn	0,643%	Mn	0,544%
8	Zn	0,268%	Sr	0,230%	Zn	0,197%
9	Br	0,238%	Zn	0,203%	Sr	0,191%
10	Ti	0,211%	Br	0,152%	Br	0,170%
11	Sr	0,200%	Rb	0,106%	Cu	0,083%
12	Cu	0,117%	Cu	0,088%		
13	Rb	0,076%				

Как видим, каждый сорт хмеля содержит свой состав микро- и макроэлементов. В сорте «Подвязный», как и в сорте «Фараон», преобладает содержание калия. В сорте «Викинг» преобладает кальций. Во всех данных сортах в разных количествах содержится железо, марганец, цинк, кремний, сера, а также следовые количества стронция, меди и рубидия.

Таким образом, изучение химического состава хмеля является первой ступенью большого проекта по исследованию фармакологической активности и эффективности компонентов хмеля, что позволит выявить его новые фармакологические свойства и создать эффективные препараты и пищевые добавки на его основе, способствующие улучшению здоровья населения.

Список литературы

1. Буданцев А. Л. Хмель // Большая российская энциклопедия. Т. 34. М., 2017. С. 105.

2. Леонтьева В. В. Биохимическая характеристика сортов хмеля, возделываемых в Чувашской Республике // МСХ. 2020. № 3.

3. Осипова Ю. С., Леонтьева В. В., Дементьев Д. А. Оценка сортов коллекции хмеля обыкновенного (Humulus lupulus L.) по хозяйственно важным признакам // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2022. Т. 23, № 2. С. 194–202.

4. Хмель обыкновенный // Лекарственные растения / авт.-сост. И. Н. Пустырский, В. Н. Прохоров. Мн. : Книжный дом, 2005. 704 с.

ЛИНЕЗОЛИД-ИНДУЦИРОВАННОЕ УДЛИНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QT: АНАЛИЗ БАЗЫ СПОНТАННЫХ СООБЩЕНИЙ

В.Р. Коваль, А.А. Горбачева
Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

Аннотация. Линезолид является антибактериальным препаратом, широко использующимся в терапии резистентных грамположительных инфекций, а также туберкулеза. Среди нежелательных реакций (НР) линезолида стоит отметить кардиотоксическое действие, что может значимо ухудшить исходы у различных категорий пациентов. Цель настоящей работы – оценить частоту линезолид-индуцированного

удлинения интервала QT и характеристики пациентов с использованием национальной базы спонтанных сообщений (СС). Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование СС, поступивших в подсистему «Фармаконадзор 2.0» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (АИС РЗН) за период с 01.04.2019 по 31.12.2024. Было выявлено 27 СС, содержащих данные о линезолид-индуцированном удлинении интервала QT. В 100% основным показанием для назначения линезолида являлся туберкулез. Исследуемая популяция в 55,6% случаев была представлена мужчинами, 84,6% пациентов были молодого и среднего возраста. Среднее время до наступления реакции составило 72,2 дня. 44,4% исходов характеризовались выздоровлением без последствий, 7,4% имели летальный исход. Заключение: пациентам молодого и среднего возраста, с установленным диагнозом туберкулез, длительно получающим терапию линезолидом, необходим тщательный мониторинг ЭКГ и информирование о возможных НР со стороны сердца.

Ключевые слова: фармаконадзор, спонтанные сообщения, линезолид, кардиотоксичность, удлинение интервала QT.

LINEZOLID-INDUCED QT PROLONGATION: ANALYSIS OF A SPONTANEOUS REPORT DATABASE

V.R. Koval, A.A. Gorbacheva
Peoples' Friendship University of Russia
named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Abstract. Linezolid is an antibacterial drug widely used in the treatment of drug-resistant gram-positive infections, as well as tuberculosis. Among the adverse reactions (ADRs) of linezolid, cardiotoxicity worths noting, which can significantly worsen outcomes in various categories of patients. Objective: to assess the frequency of linezolid-induced QT prolongation and patient characteristics using the national spontaneous reports (SR) database. Materials and methods: a retrospective pharmacoepidemiologic study of SRs received in the Pharmacovigilance 2.0 subsystem of the automated information system of Roszdravnadzor (AIS RZN) for the period from 01.04.2019 to 31.12.2024. Results: during the study period, 27 SRs containing data on linezolid-induced QT prolongation were identified. In 100%, the main indication for prescribing linezolid was tuberculosis. The study population was represented by men in 55.6% of cases, 84.6% of patients were young

and middle-aged. The mean time to reaction was 72.2 days. 44.4% of outcomes were characterized by recovery without sequelae, 7.4% had a fatal outcome. Conclusion: young and middle-aged patients with an established diagnosis of tuberculosis receiving long-term therapy with linezolid require careful ECG monitoring and informing about possible cardiotoxic ADRs.

Keywords: pharmacovigilance, spontaneous reports, linezolid, cardiotoxicity, QT prolongation.

Введение. С момента первого появления АБП из группы оксазолидинонов в начале 2000-х годов область применения линезолида значительно расширилась: с лечения пневмоний и инфекций кожи и мягких тканей, вызванных резистентными грамположительными микроорганизмами (МО) до вхождения в состав комплексной терапии мультирезистентных форм туберкулеза [1]. С ростом частоты использования данного АБП стали обнаруживаться и более редкие НР, такие как удлинение интервала QT на ЭКГ [2, 3], что указывает на необходимость тщательного мониторинга НР со стороны сердца.

Цель: провести анализ СС, содержащих сведения о линезолид-индуцированном удлинении интервала QT, с использованием подсистемы «Фармаконадзор 2.0» АИС РЗН.

Материалы и методы: ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование СС, поступивших в подсистему «Фармаконадзор 2.0» АИС РЗН за период с 01.04.2019 по 31.12.2024. За указанный период поступило 992 СС, содержащих сведения о НР, развившихся в ответ на прием линезолида. После исключения дубликатов общая выборка составила 891 СС. Критерием включения являлось обнаружение в СС НР «удлинение интервала QT на электрокардиограмме». Для всех анализируемых параметров использовалась описательная статистика; качественные переменные были описаны с использованием абсолютных (n) и относительных (%) значений. Все статистические анализы были выполнены в Microsoft Excel 2019.

Результаты: доля линезолид-индуцированного удлинения интервала QT среди всего массива включенных в анализ СС составила 3% (27 из 891). Наибольшее количество СС поступило в 2019 и 2023 годах (33,3% и 29,6%). В 100% случаях основным

показанием для применения линезолида являлся туберкулез. 51,9% СС были переданы фармацевтическими компаниями, 48,1% медицинскими работниками. Исследуемая популяция в 55,6% случаев была представлена мужчинами. Средний возраст 41,5 ± 12,6 (мин – 21, мах – 63, медиана 38, IQR = 18,75), в 3,7% СС не был указан возраст пациента. 84,6% пациентов находились в возрастных рамках от 21 до 58 лет. 15,4% пациентов относились к категории пожилых. В нашем исследовании не было зарегистрировано развития рассматриваемой НР у детей. Среднее время до наступления реакции составило 72,2 дня ± 55,5 (мин – 7, мах – 180, медиана 60,5, IQR = 67,75), в 25,9% СС отсутствовала информация о времени развития НР. Большая часть исходов (44,4%) характеризовалась выздоровлением без последствий, 7,4% были летальными. Критерии серьезности в 48,1% расценивались как клинически значимое событие, 29,1% - госпитализация или ее продление, 3,7% - угроза жизни, 7,4% смерть, критерий «не применимо» был указан в 11,1%.

Обсуждение: По данным нашего исследования, линезолид-индуцированная пролонгация интервала QT была отмечена в 3%, наиболее вовлеченной возрастной группой являлись пациенты молодого и среднего возраста (от 21 до 58 лет). Возрастающее значение линезолида как причины кардиотоксических реакций подтверждается данными ряда фармакоэпидемиологических исследований коллег из Англии, Китая, США [2, 3, 4]. Особенностью нашего исследования стало обнаружение того факта, что все случаи выявления исследуемой НР были отмечены у пациентов, получавших линезолид для терапии туберкулеза, что подтверждается результатами анализа, проведённого ранее в США [2].

Выводы: пациентам молодого и среднего возраста, с установленным диагнозом туберкулез, длительно получающим терапию линезолидом, рекомендован тщательный мониторинг ЭКГ и информирование о возможных НР со стороны сердца.

Список литературы

1. Шабанов П. Д. Линезолид в лечении мультирезистентных форм туберкулеза // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 3. С. 36–46.

2. Shao H., Shi D., Dai Y. Linezolid and the risk of QT interval prolongation: A pharmacovigilance study of the FDA Adverse Event Reporting System // Br J Clin Pharmacol. 2023. Vol. 89. № 4. PP. 1386–1392.

3. Motta I., Cusinato M., Ludman A. J. How much should we still worry about QTc prolongation in rifampicin-resistant tuberculosis? ECG findings from TB-PRACTECAL clinical trial // Antimicrob Agents Chemother. 2024. Vol. 68, № 7. P. e0053624.

4. Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database / F. Zou [et al.] // Front Pharmacol. 2024. Vol. 15. P. 1338902.

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ: КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ ЛАНДШАФТ ЗНАНИЙ И ИХ КЛАСТЕРНАЯ СТРАТИФИКАЦИЯ

Н.Ш. Косимова[1], Р.А. Бонцевич[1-4]

[1]Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия;
[2]Белгородский национальный исследовательский университет, Белгород, Россия;
[3]Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, Казань, Россия;
[4]Пущинский филиал ФГАОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Пущино, Россия

Аннотация. Проведено комплексное исследование знаний в области рациональной антимикробной терапии (АМТ) среди врачей и студентов-медиков. С помощью кластерного анализа выделены четыре группы респондентов с различными профилями компетенций. Для выявления внутренней структуры знаний применен корреляционный анализ. Результаты показывают системный характер проблем: выявлены слабые и сильные тематические блоки, а также установлены единые для всех групп дефициты знаний, особенно в области лечения внебольничной пневмонии и пиелонефрита. Полученные данные подчеркивают необходимость интегративного подхода в образовательных программах по АМТ.

Ключевые слова: образовательная фармакоэпидемиология, кластерный анализ, корреляционный анализ, медицинское образование, знания врачей, знания студентов.

ANTIMICROBIAL THERAPY: THE CORRELATION LANDSCAPE OF KNOWLEDGE AND ITS CLUSTER STRATIFICATION

N.Sh. Kosimova[1], R.A. Bontsevich[1-4]
[1]Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia;
[2]Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;
[3]Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;
[4]Branch of the Russian Biotechnologi cal University (ROSBIOTECH), Pushchino, Russia

Abstract. A comprehensive study assessed the knowledge of rational antimicrobial therapy (AMT) among physicians and medical students. Cluster analysis identified four distinct groups with different competency profiles. Correlation analysis was used to reveal the internal structure of knowledge. The results demonstrate the systemic nature of knowledge gaps, identifying strong and weak thematic clusters, as well as deficits common to all groups, particularly in treating community-acquired pneumonia and pyelonephritis. The findings highlight the need for an integrated approach in AMT educational programs.

Keywords: educational pharmacoepidemiology, cluster analysis, correlation analysis, medical education, physicians' knowledge, students' knowledge.

Цель исследования. Выявить различия в знаниях и подходах к назначению антибиотиков у врачей и студентов, используя комплексный анализ данных, включающий кластеризацию респондентов и корреляционный анализ для определения взаимосвязей между ключевыми тематическими блоками анкеты о рациональной антимикробной терапии (АМТ).

Материалы и методы. В 2020-2023 гг. проведён 3-й этап проекта KANT для оценки знаний в сфере АМТ у врачей и студентов [1-3]. Анкета включала 10 вопросов (о сроках терапии, комбинациях АМП, диагностике, выборе препаратов и дозировании). Для обработки данных использовался пакет SPSS. Кластеризация респондентов выполнена инструментами «Прямой маркетинг» и «Сегментировать клиентов» методом k-средних с автоматическими настройками. Для кластеризации были выбраны переменные: тип респондента (врачи и студенты) и все во-

просы анкеты. Автоматическое распределение на 2 кластера было увеличено до 4 для обеспечения наличия двух вариантов для каждой выборки («студент» и «врач»). Начальные центры кластеров определялись автоматически, использовалось Евклидово расстояние для измерения близости. Итерации продолжались до достижения критерия сходимости [4]. **Дополнительно был проведен корреляционный анализ** для оценки парных связей между ответами на вопросы анкеты. Использовался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости был установлен на уровне $p < 0,05$ и $p < 0,01$. Анализ позволил выявить структурные взаимосвязи между различными аспектами знаний об АМТ.

Результаты

1. Кластерный анализ. Получено четыре кластера, различающихся по уровню компетентности и особенностям восприятия отдельных аспектов терапии.

- **К-1:** 94 врача и 46 студентов (общее среднее по анкете – 55,8%). Группа с преобладанием врачей и наилучшими общими результатами.
- **К-2:** 131 врач и 137 студентов (35,6%). Самая многочисленная группа с равномерным представительством и общим низким уровнем ответов.
- **К-3:** 47 врачей и 62 студента (48,3%). Группа с преобладанием студентов и лучшими ответами по вопросам частной АМТ (выбор препаратов).
- **К-4:** 44 врача и 23 студента (28%). Группа с наихудшими результатами, несмотря на преобладание врачей.

Наибольшее количество верных ответов касалось сроков оценки эффективности стартового режима АМТ (87,8%). Худшие результаты зафиксированы в вопросах о выборе препарата при терапии внебольничной пневмонии (вопрос 8.2) и неосложнённого пиелонефрита (вопрос 8.4) – 15,75% и 21,58% соответственно.

2. Корреляционный анализ. Анализ выявил значимые положительные связи между ответами на вопросы, формирующие тематические блоки знаний:

- Выявлена устойчивая связь (**$p < 0.01$**) между знаниями в области **выбора антимикробных препаратов для конкретных нозологий** (вопросы 8.1, 8.2, 8.3, 8.4). Например, сильная корре-

ляция между ответами на вопросы 8.3 и 8.4 (ρ=0,181, $p<0.01$), а также 8.2 и 8.3 (ρ=0,196, $p<0.01$). Это указывает на формирование у респондентов целостного, либо фрагментарного, представления о частной фармакотерапии.

• Обнаружена значимая корреляция (**$p < 0.01$**) между **общей эрудицией в области АМТ** (вопрос 9) и знаниями по частным вопросам назначения: с вопросом 8.3 ($\rho = 0,256$, $p < 0.01$) и вопросом 8.4 ($\rho = 0,171$, $p < 0.01$). Это подтверждает, что общая подготовка тесно связана с умением выбирать препараты.

• **Вопрос 3** (базовые принципы АМТ) показал множественные значимые связи с другими вопросами (с вопр. 4: $\rho = 0,212$, $p < 0.01$; с вопр. 7: $\rho = 0,197$, $p < 0.01$; с вопр. 9: $\rho = 0,197$, $p < 0.01$), что позволяет считать его ключевым индикатором общей грамотности респондента.

• **Вопрос 2** (рациональные комбинации АМП) демонстрирует сильную связь с **вопросом 6** (дозирование) ($\rho = 0,218$, $p < 0.01$), образуя блок знаний, связанный с фармакокинетикой и сложными схемами лечения.

Интеграция данных кластерного и корреляционного анализа позволила выявить не просто группы с разным уровнем знаний, но и **структурные особенности этих знаний**:

• **К-1 (сильные врачи):** Демонстрируют прочные системные знания, что подтверждается множественными значимыми корреляциями между базовыми и частными вопросами в общей выборке. Их слабые места (вопросы 8.2, 8.4) являются сложными для всей выборки, но не нарушают общую систему знаний.

• **К-3 (сильные студенты):** Успех в вопросах частной АМТ (8.1-8.4) подтверждается выявленными корреляциями внутри этого блока. Однако более слабые корреляции этой группы с базовыми вопросами (напр., 2, 3) могут указывать на "заучивание" частных случаев без глубокого понимания общих принципов.

• **К-4 (слабые врачи):** Низкие результаты по всем вопросам и отсутствие значимых корреляционных связей в рамках этой группы (как следует из общих данных) свидетельствуют о системном дефиците знаний, а не о случайных ошибках.

Выводы

1. Кластерный анализ подтвердил наличие четырех дискретных групп респондентов с характерными профилями знаний, при

этом профессиональный статус (врач/студент) не является абсолютным предиктором высокой компетентности в области АМТ.

2. **Корреляционный анализ выявил структурные взаимосвязи между различными доменами знаний,** образуя два основных блока: «Базовые принципы и фармакокинетика» (вопросы 2, 3, 6) и «Частная фармакотерапия» (вопросы 8.1-8.4). Сильная связь между этими блоками (через вопросы 3, 9) указывает на необходимость интегрированного подхода в обучении.

3. Наибольшие дефициты знаний, **общие для всех кластеров** связаны с выбором препаратов при внебольничной пневмонии и неосложнённом пиелонефрите (вопросы 8.2, 8.4), что требует целенаправленного образовательного вмешательства.

4. Выявленные корреляционные плеяды позволяют оптимизировать образовательные программы: усиление понимания **базовых принципов АМТ (вопрос 3)** и **рациональных комбинаций (вопрос 2)** будет иметь мультипликативный эффект на улучшение знаний в смежных областях, включая выбор препаратов и дозирование.

5. Результаты объясняют феномен К-3 (сильные студенты): их успехи связаны со сформированным блоком знаний по «Частной фармакотерапии», однако для достижения уровня системных знаний К-1 требуется укрепление связей с базовыми принципами.

Список литературы

1. Бонцевич Р. А. Образовательная фармакоэпидемиология и «знания из реальной практики» // Реальная клиническая практика: данные и доказательства. 2024. Т. 4, № 4. С. 44–52.

2. Определение знаний практикующих врачей по рациональной антимикробной терапии (итоги проекта KANT-IV) / Р. А. Бонцевич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024. Т. 26, № 2. С. 215–228.

3. Определение знаний студентов старших курсов медицинских вузов по антимикробной терапии (итоги проекта KANT-IV) / Р. А. Бонцевич [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024. Т. 26, № 1. С. 87–97.

4. Косимова Н. Ш., Бонцевич Р. А. Кластерный анализ уровня знаний студентов и врачей в области антимикробной терапии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2025. Т. 27, № S1. С. 35.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ ТЕРАПИИ ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ

А.С. Кретинина, Т.В. Чубаров, О.А. Жданова
Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Аннотация. Оценка качества жизни с использованием опросника PedsQL-4.0 проведена у 50 детей 12–17 лет с конституционально-экзогенным ожирением до и после годового курса терапии лираглутидом и у 32 здоровых детей. Общая оценка качества жизни увеличилась с 66,25 [54,68–76,9] до 72,43 [63,03–76,68], но не достигла контрольной группы – 77,5 [68,44; 85,0]. Наибольшее улучшение наблюдалось в шкалах физического и эмоционального функционирования, оценка ролевого функционирования в школе снизилась с 65,0 [50,0; 70,0] до 60,0 [50,0; 75,0]. Терапия ожирения приводит к улучшению качества жизни детей, для достижения показателей контрольной группы необходима дальнейшая модификация образа жизни.

Ключевые слова: оценка качества жизни, ожирение, дети, фармакотерапия.

CHANGES IN QUALITY OF LIFE INDICATORS IN THE TREATMENT OF CHILDHOOD OBESITY

A.S. Kretinina, T.V. Chubarov, O.A. Zhdanova
Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Abstract. The quality of life assessment using the PedsQL-4.0 questionnaire was performed in 50 children aged 12–17 years with constitutionally exogenous obesity before and after a one-year course of liraglutide therapy and in 32 healthy children. The overall assessment of quality of life increased from 66.25 [54.68 – 76.9] to 72.43 [63.03 – 76.68], but did not reach the control group – 77.5 [68.44; 85.0]. The greatest improvement was observed in the scales of physical and emotional functioning, the assessment of role functioning in school decreased from 65.0 [50.0; 70.0] to 60.0 [50.0; 75.0]. Obesity therapy leads to an

improvement in the quality of life of children, and further lifestyle modification is necessary to achieve the indicators of the control group.

Keywords: assessment of quality of life, obesity in children and adolescents.

Введение. Детское ожирение – прогрессирующее заболевание, которое негативно влияет как на физическое, так и на психосоциальное развитие ребёнка. Избыточное отложение жировой ткани поражает все органы и системы организма, вызывая сопутствующие заболевания и ухудшая качество жизни ребенка [3]. Для фармакотерапии ожирения успешно применяется аналог глюкагоноподобного пептида-1 – лираглутид. Препарат демонстрирует высокую эффективность и безопасность при лечении как взрослых пациентов, так и детей, отличается хорошей переносимостью [1, 2].

Цель: сравнительный анализ показателей качества жизни при проведении медикаментозной терапии ожирения у детей препаратом лираглутид.

Материалы и методы: опрошено 50 детей в возрасте от 12 до 17 лет с конституционально-экзогенным ожирением, находившихся на лечении в Воронежской детской клинической больнице ВГМУ им. Н.Н. Бурденко в 2022-2024 гг. и 32 ребенка контрольной группы 1-2 групп здоровья, имеющих нормальные показатели физического развития. Использован опросник PedsQL 4.0, который включает шкалы физического, эмоционального, социального и ролевого (школьного) функционирования [4]. Опрос проводился дважды: до начала терапии лираглутидом и после годового курса лечения. Данные представлены в виде медианы и 25, 75 перцентилей (Me [Q1; Q3]), сравнение групп выполнено по критерию Уилкоксона.

Результаты и обсуждение. В исследование были включены 20 девочек (40%) и 30 мальчиков (60%) с ожирением. Медиана возраста участников составила 13 лет [12; 15], массы тела – 99 кг [89,25; 114,75], длины тела – 166,5 см [159,25; 171,0]. Морбидное ожирение имели 9 детей (18%), ожирение 3 степени – 35 детей (70%), 2 степени – 6 детей (12%). Исходные значения SDS ИМТ составили 3,0 [2,6; 3,7], минимальное и максимальное значения составили 2,62 и 4,82 соответственно. В

контрольную группу включены 22 мальчика (68,75%) и 10 девочек (31,25%). Медиана возраста участников составила 15 лет [14; 16], массы тела – 50 кг [40,6; 54,5], длины тела – 163,5 см [152,8; 170].

Из 50 человек снизили SDS ИМТ 46 детей (92%), без изменений SDS ИМТ осталось у 4 человек (8%). После курса терапии лираглутидом наблюдалось снижение SDS ИМТ в среднем на 0,64. Медиана составила 2,37 [2,1; 2,65].

Медиана общей оценки качества жизни до лечения составила 66,25 [54,68; 76,90], после лечения – 72,35 [63,03; 76,68], в то время как в контрольной группе – 77,5 [68,44; 85,0]. Наибольшее улучшение наблюдалось в шкалах физического функционирования: с 78,10 [68,75; 87,50] до 84,4 [62,50; 93,75], в контрольной показатели составили – 93,75 [75; 97]. Также хорошие результаты в шкале эмоционального функционирования: с 55,0 [40,0; 70,0] до 60,0 [50,0; 75,0] ($p < 0,05$), контрольная группа – 67,5 [50; 75]. Детям стало легче переносить повседневные физические нагрузки и спортивные занятия в школе. Также у пациентов выросла удовлетворенность жизнью и улучшилось отношение к себе. В оценке социального функционирования изменений не наблюдалось, медиана до и после терапии составила 80,0 [60,0; 90,0], в то время как в контрольной группе – 95 [85; 100]. Оценка ролевого функционирования в школе у детей с ожирением снизилась с 65,0 [50,0; 70,0] до 60,0 [50,0; 75,0], что, возможно, связано со сменой приоритетов у снизивших массу тела пациентов, контрольная группа – 72,5 [55; 80].

Выводы: медикаментозная терапия ожирения в большей степени повлияла на физическое и эмоциональное функционирование детей, улучшив указанные показатели. Однако, отмечается снижение оценки ролевого функционирования в школе, что требует дополнительного анализа причин и проведения психологической работы с пациентами. Разница показателей оценки качества жизни у детей и подростков с ожирением после годового курса терапии лираглутидом и контрольной группой, говорит о необходимости дальнейшей модификации образа жизни, для достижения более высоких результатов.

Список литературы

1. Комплексный подход к терапии ожирения у детей подросткового возраста / Н. В. Болотова [и др.] // Вестник терапевта. 2023. Т. 58, № 3. С. 34–58.

2. Ожирение у детей : клинические рекомендации / О. В. Васюкова [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2024. Т. 21, № 4. С. 439–453.

3. Дахкильгова Х. Т. Детское ожирение: современное состояние проблемы // Вопросы детской диетологии. 2019. Том 17, № 5. С. 47–53.

4. Русская версия опросника PedsQL 4.0 generic core scales для оценки качества жизни детей [Электронный ресурс] // СПС «Консультант Плюс». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373980/7ccbf5ca61a07162f59bf223a11363983396a567/ (дата обращения: 20.08.2025).

РОЛЬ СОЛКОСЕРИЛ® ДЕНТАЛЬНОЙ (АДГЕЗИВНОЙ) ПАСТЫ В КОРРЕКЦИИ СТОМАТИТОВ

Н.Н. Мухамадеев, Е.В. Мартьянова, С.Н. Гурьева, И.М. Данилова, Л.М. Яковлева

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Аннотация. Стоматиты представляют собой распространенные воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта (СОПР) различной этиологии, существенно влияющие на качество жизни пациентов. Эффективная терапия стоматитов требует комплексного подхода, направленного на купирование воспаления, снижение болевого синдрома, стимуляцию регенерации тканей и защиту пораженных участков. Депротеинизированный гемодиализат крови молочных телят, известный как солкосерил, в форме адгезивной дентальной пасты является востребованным препаратом для местного лечения поражений СОПР. В данной статье подробно рассматриваются фармакологические аспекты Солкосерила®, анализируются механизмы его действия, специфические свойства и результаты применения в терапевтической практике стоматологии. Обобщаются современные научные данные, подтверждающие его терапевтическую эффективность в стимуляции репаративных процессов и обеспечении защиты тканей.

Ключевые слова: стоматит, Солкосерил®, депротеинизированный гемодиализат, фармакология, фармакодинамика, регенерация, эпителизация.

THE ROLE OF SOLCOSERYL® DENTAL (ADHESIVE) PASTE IN THE MANAGEMENT OF STOMATITIS

N.N. Muhamadeev, E.V. Martianova, S.N. Gurieva, I.M. Danilova, L.M. Yakovleva
I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract. Stomatitis are common inflammatory diseases of the oral mucosa (OM) of various etiologies that substantially affect patients' quality of life. Effective therapy for stomatitis requires a comprehensive approach aimed at suppressing inflammation, reducing pain, stimulating tissue regeneration, and protecting affected areas. Deproteinized hemodialysate of calf blood, known as Solcoseryl®, in the form of an adhesive dental paste, is a widely used agent for the topical treatment of OM lesions. This article examines in detail the pharmacological aspects of Solcoseryl, analyzes its mechanisms of action, specific properties, and outcomes of its use in dental therapeutic practice. Current scientific data supporting its therapeutic efficacy in stimulating reparative processes and providing tissue protection are summarized.

Keywords: stomatitis, Solcoseryl®, deproteinized hemodialysate, pharmacology, pharmacodynamics, regeneration, epithelialization.

Введение. Заболевания слизистой оболочки полости рта (СОПР), такие как стоматиты, являются одной из наиболее частых причин обращения к стоматологу и могут значительно снижать качество жизни пациентов из-за болевого синдрома, нарушения функций жевания, глотания и речи [1]. Этиология стоматитов многообразна и включает инфекционные агенты (вирусы, бактерии, грибы), травматические повреждения, аллергические реакции, системные заболевания и побочные эффекты медицинских вмешательств, включая химио- и лучевую терапию [2].

Солкосерил® – это химически и биологически депротеинизированный диализат, полученный из крови здоровых молочных телят, который проходит тщательную очистку от белков и антигенных компонентов путем диализа и ультрафильтрации. Уникальность его действия заключается в комплексном влиянии на клеточный метаболизм и активации восстановительных процессов. Форма дентальной адгезивной пасты обеспечивает продолженный контакт активного вещества с пораженной поверхностью, создавая физический барьер и усиливая терапевтический эффект [3].

Целью данной статьи является всесторонний анализ роли солкосерил® дентальной (адгезивной) пасты в коррекции стоматитов, включая детальное рассмотрение фармакологических аспектов, механизмов действия и использования в практической стоматологии.

Задачи исследования – это изучение литературы по данной теме, составление анкеты и обработка результатов анкетирования для выявления эффективности солкосерил® дентальной (адгезивной) пасты. Составление памятки по профилактике слизистой оболочки полости рта с использованием солкосерил.

Материалами и методами исследования послужили: проведение систематического обзора существующих исследований и публикаций, касающихся эффективности солкосерил® дентальной (адгезивной) пасты в коррекции стоматитов. Разработка авторской анкеты, включающей вопросы осведомленности пациентов о влиянии солкосерил® дентальной (адгезивной) пасты при стоматитах.

Результаты и обсуждение

Фармакологический состав солкосерил® дентальной адгезивной пасты

Фармакологическая группа – регенеранты и репаранты (стимуляторы регенерации тканей).

Действующее вещество – депротеинизированный гемодиализат крови молочных телят, в перерасчете на сухое вещество – 2,125 мг.

Активные ингредиенты – полидоканол 600 – 10,000 мг.

Консерванты – метил-парагидроксибензоат (Е218) – 1,800 мг, пропил-парагидроксибензоат (Е-216) – 0,200 мг.

Вспомогательные вещества – натрия карбоксиметилцеллюлоза, масло перечной мяты, ментол.

Основа пасты – натрия карбоксиметилцеллюлоза, желатин, пектин, полиэтилен 350.000, жидкий парафин [4; 5; 7].

Механизмы действия Солкосерила (фармакодинамика)

Солкосерил® обладает мембраностабилизирующим и цитозащитным действием – антиоксидантные компоненты восстанавливают и защищают клеточные мембраны от повреждающих радикалов и других агрессивных факторов, высвобождающихся при воспалении [4]. Активизирует транспорт кислорода и пита-

тельных веществ на клеточном уровне, стимулирует ключевые ферменты этих метаболических путей, ведущих к синтезу АТФ [5]. В условиях гипоксии, усиливает пролиферацию обратимо поврежденных клеток, ускоряя тем самым процессы ранозаживления [6]. Стимулирует образование новых кровеносных сосудов в области повреждения, а также созданию условий, благоприятных для синтеза коллагена и роста свежей грануляционной ткани, ускоряет заживление и закрытие раны [7].

Таким образом, солкосерил® не оказывает прямого антибактериального или противовирусного действия, но за счет активации внутренних механизмов клеточной регенерации и повышения устойчивости тканей к повреждениям, он создает оптимальные условия для быстрого и полноценного восстановления целостности слизистой оболочки.

Практическое применение солкосерил дентальной пасты в коррекции стоматитов

Солкосерил® дентальная адгезивная паста широко используется в комплексной терапии различных форм стоматитов и других поражений слизистой оболочки полости рта.

1. Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС): Язвенные поражения (афты) являются одним из основных показаний. Паста не только ускоряет эпителизацию афт, сокращая сроки заживления, но и значительно снижает интенсивность болевого синдрома, позволяя пациентам комфортно принимать пищу и разговаривать [8].

2. Травматический стоматит и язвы: Повреждения СОПР, вызванные механической травмой (прикусывание, натирание протезами или ортодонтическими аппаратами, ожоги, острые края зубов), являются частой проблемой. Солкосерил® паста ускоряет закрытие раневой поверхности, создает защитный барьер, предотвращает вторичное инфицирование и уменьшает дискомфорт [9].

3. Послеоперационные раны в полости рта: для ускорения заживления ран после стоматологических хирургических вмешательств (удаление зубов, гингивэктомия, имплантация, кюретаж пародонтальных карманов) паста является эффективным дополнением к послеоперационному уходу [10].

В работе Петрова А.В Солкосерил® дентальная паста сравнивалась с другими местными репаративными средствами или анестетиками. Было показано, что Солкосерил® обеспечивает более быстрое заживление и длительное обезболивание благодаря комплексному механизму действия, включающему не только механическую защиту, но и активную стимуляцию регенерации [11].

Мы провели анкетирование среди населения. В опросе участвовало 85 человек. Среди них мужчины и женщины в возрасте от 18 до 45 лет.

Подавляющее большинство опрошенных (более 85%) отметили, что они удовлетворены общим эффектом пасты, и почти 88% готовы рекомендовать её другим. Особо выделяется быстрое и значительное снижение болевого синдрома: 80% респондентов указали, что боль уменьшалась мгновенно или быстро после нанесения.

Кроме того, почти 79% пользователей отметили сокращение сроков заживления язвочек и эрозий, что подтверждает регенерирующие свойства препарата. Эффективность адгезивной основы в создании защитного барьера также получила высокую оценку: более 88% указали на хорошую или отличную защиту от раздражения.

Минимальный процент сообщений о побочных эффектах (менее 6%) свидетельствует о хорошей переносимости Солкосерил® дентальной пасты.

Следовательно, анализ результатов анкетирования 85 респондентов, использующих Солкосерил® дентальную адгезивную пасту для коррекции стоматитов, показывает высокую степень удовлетворённости и выраженный положительный эффект от применения данного препарата.

Выводы. Таким образом, Солкосерил® дентальная адгезивная паста способствует значительному сокращению сроков заживления эрозивно-язвенных поражений, существенному уменьшению болевого синдрома и улучшению общего качества жизни пациентов. Фармакологические особенности и многолетний клинический опыт подтверждают его роль как ключевого компонента в местной терапии стоматитов.

Список литературы

1. Курякина Н. В., Кутепова Т. Ф. Стоматология профилактическая : учеб. пособие. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 288 с.

2. Захарова Н. М., Мальгинов Н. Н. Современные подходы к лечению рецидивирующего афтозного стоматита // Стоматология. 2019. Т. 98, № 3. С. 67–72.

3. Иванова А. С., Петров В. И. Оценка эффективности применения Солкосерила при травматических повреждениях слизистой оболочки полости рта // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2018. № 4. С. 108–111.

4. Hofmann B. Biological effects of Solcoseryl. Arzneimittel-Forschung / Drug Research. 1990. Vol. 40, № 6. PP. 655–662. (Фундаментальная работа по механизму действия, актуальность положений сохраняется).

5. Лазарева Г. В., Григорьев А. Н. Влияние депротеинизированного гемодиализата на процессы регенерации в условиях экспериментальной ишемии // Фармация. 2016. Т. 65, № 1. С. 29–32.

6. Сидорова С. В., Волков Е. А. Патогенетическое обоснование применения препаратов, улучшающих регенерацию тканей, в комплексном лечении заболеваний пародонта // Стоматология для всех. 2020. № 2. С. 20–23.

7. Effects of Solcoseryl on cell proliferation, migration, and angiogenesis: in vitro and in vivo studies / R. Zanardi [et al.] // Int J Exp Pathol. 2014. Vol. 95, № 5. PP. 332–340.

8. Поюровская И. Ю., Ребров И. С. Применение адгезивной пасты «Солкосерил дентальная» в лечении рецидивирующего афтозного стоматита // Российская стоматология. 2021. Т. 14, № 1. С. 41–44.

9. Митрофанова А. В., Губайдуллин Р. Р. Применение средств, ускоряющих регенерацию тканей, при лечении травматических стоматитов у пациентов с несъемными ортодонтическими аппаратами // Современная стоматология. 2017. № 3. С. 45–48.

10. Степанов В. М., Волкова Л. В. Сравнительная оценка эффективности различных местных средств при лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта // Вестник экспериментальной и клинической медицины. 2022. Т. 10, № 2. С. 34–39.

11. Петров А. В., Соколов Д. Н. Эффективность Солкосерил дентальной адгезивной пасты в сравнении с плацебо при локализованных травматических поражениях слизистой оболочки полости рта // Клиническая стоматология. 2023. Т. 26, № 1. С. 58–62.

РАСТИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ С ПРОТИВОРАКОВЫМ ЭФФЕКТОМ

В.А. Хаманаев, Н.А. Кириллов, С.С. Калитова
Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Аннотация. Разработка новых классов соединений и противораковых лечебных средств на основе растительного сырья остается актуальной проблемой фармакологии и медицины. Для создания противоракового препарата авторы предлагают использовать лечебное сырье из черного тмина, можжевельника и чаги.

Ключевые слова: чернушка посевная, встречаемость, культивирование, фармакологические свойства, противораковое действие.

HERBAL PRODUCT WITH ANTI-CANCER EFFECT

V.A. Khamanaev, N.A. Kirillov, S.S. Kalitova
I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract. The development of new classes of compounds and anti-cancer drugs based on plant raw materials remains a pressing issue in pharmacology and medicine. To create an anti-cancer drug, the authors propose using medicinal raw materials from black cumin, juniper and chaga.

Keywords: nigella sativa, occurrence, cultivation, pharmacological properties, anticancer action.

Увеличение средней продолжительности жизни отражается на динамике заболеваемости хронических заболеваний и онкологии. Одной из основных угроз здоровью и продолжительности остается рак, который выходит на второй план причины смерти после инфаркта миокарда. Большинство из ныне существующих теорий о механизмах формирования и прогрессирования рака, сходятся на том, что причиной онкологии выступают мутации в генетических или эпигенетических путях развертывания наследственной информации, в процессах которых участвуют гены-супрессоры опухолей и онкогены.

Для торможения прогрессирования рака сегодня разработаны разнообразные схемы гормональной терапии, хирургические

методы, лучевой и химиотерапии. К сожалению, химиотерапия, наиболее часто применяемая в лечении рака, в клинической практике показывает ограниченный потенциал из-за побочных токсических эффектов, а также возникновением резистентности у раковых клеток к лекарствам через блокирование их поступления и увеличение оттока из клеток, изменение путей их метаболизма, ингибирование процесса саморазрушения, видоизменения мишеней для лекарств. Снижают эффективность борьбы с онкологией и раковые стволовые клетки, способные к активации процессов дифференцировки, роста и метастазирования ракового образования, обуславливая тем самым устойчивость к лечению. Высокая стоимость противораковых препаратов, а также недостаточно развитая сеть специализированных клиник также снижают доступность лечения различных видов рака. В связи с этим в борьбе с онкологическими болезнями не теряют актуальности растительные препараты или соединения разных классов, выделенные из природных источников сырья, которые могут стать компонентами комбинированной терапии.

В рамках решения этой актуальной проблемы проведено исследование, задачей которого выступил анализ фармакологических свойств наиболее перспективных видов лечебных трав, обладающих противораковыми свойствами и способных предупреждать нежелательные метаморфозы в ходе реализации генетической информации (делении, роста и дифференцировки клеток).

Материалами для исследования выступили: справочная литература, электронные и массовые средства информации, данные многолетних исследований (с 1993 по 2025 гг.) по изучению и совершенствованию технологий возделывания, переработки лекарственных видов растений и определению их влияния на функциональное состояние клеток, тканей, органов лабораторных и сельскохозяйственных животных [2-5].

В ходе анализа многочисленных источников информации нами отобраны наиболее часто встречаемые в литературе природные объекты (согласно данным исследователей из разных стран мира), имеющие широкое распространение и обладающие высокой фармакологической активностью: черный тмин, можжевельник и березовый гриб чага. Если можжевельник обыкновенный и чага встречаются в диком виде на территории Чува-

шии, то родиной черного тмина являются страны Юго-Западная Азии и Средиземноморского региона. Сегодня черный тмин (другие названия - чернушка посевная, калинджи) возделывается для получения лечебного масла в странах Ближнего Востока, Северной Африки, Средней Азии, в Индии и в южных регионах России, а в последние годы – в более северных регионах страны (в Саратовской и Ульяновской областях) [1; 6-7].

При определении биохимического состава масла чернушки выявлены физиологически активные вещества: тимохинон тимогидрохинон, тимол, п-цимен нигегланин, нигеллицин, нигеллидин, нигеллимин, t-анетол и 4-терпинеол, а также углеводы, витамины, жизненно важные макро- и микроэлементы, белки, пептиды, незаменимые аминокислоты и жирные кислоты (например, линолевая и олеиновая), отвечающие за проявление антимикробных, противовоспалительных, противораковых, иммуномодулирующих, антиоксидантных и других лечебных свойств [1; 6-7].

Позитивное противораковое действие масла чернушки посевной было выявлено при терапии и профилактике рака печени, почек и мочевого пузыря, толстой кишки, молочной железы, яичников и шейки матки, легких, поджелудочной и предстательной желез, лейкемии человека. Применение масла черного тмина также снижало проявление побочных эффектов при химиотерапии. При этом отмечено повышение частоты апоптоза раковых клеток, подавление дальнейшего разрастания опухоли, снижение скорости пролиферации клеток, повышение концентрации каталазы, СОД и глутатиона в пораженных тканях и органах [1; 6-7].

Как показывают результаты научных изысканий, биохимический состав органов растения и проявляемые ими физиологические свойства зависят от разновидности культуры, места произрастания, типа и состава почвы, способов сбора и переработки сырья. Отсюда и нередкие противоречивые данные разных исследователей, полученные в ходе выявления фармакологических свойств препаратов на основе черного тмина [1; 6-7]. Поэтому при культивировании данной лечебной травы важно определить наличие в составе сырья физиологически активных соединений и их фармакологическую активность. Динамика изменения климата за последние десятилетия позволяет прогнозировать дальнейшее его потепление, что дает возможность возделывать теп-

лолюбивые культуры в северных регионах страны. Исходя из этих соображений вектором дальнейших своих исследований мы обозначили культивирование чернушки посевной на территории Чувашии для последующего определения фармакологических свойств этого ценного растительного сырья. Первые шаги в этом направлении вселяют надежду на позитивный исход исследований, которые могут отразиться на разработке эффективного противоракового средства.

Список литературы

1. Ал-Карнаки И. М. Черный тмин. Профилактика, лечение заболеваний. Диля, 2013. 96 с.

2. Григорьев С. Н., Кириллов Н. А., Иванова Е. Н. Изучение возможностей применения лекарственных трав для профилактики и лечения заболеваний различной этиологии // Студенческая наука – первый шаг к цифровизации сельского хозяйства : материалы IV Всерос. студ. науч.-практ. конф. Чебоксары, 2024. С. 703–706.

3. Кириллов Н. А., Меленкина В. А., Григорьев С. Н. Адаптоген из лекарственного растения // Здравоохранение Чувашии. 2023. № 4. С. 116–120.

4. Кириллов Н. А., Григорьев С. Н., Грачева К. Л. История культивирования лекарственных растений // Перспективные технологии и инновации в АПК в условиях цифровизации : материалы III Междунар. науч.-практ. конф. Чебоксары : Чуваш. гос. агр. ун-т, 2024. С. 36–39.

5. Кириллов Н. А., Григорьев С. Н. Перспективное лекарственное растение // Актуальные проблемы социально-экономического развития современного общества : материалы III междунар. заоч. науч.-практ. конф., посв. 35-летию ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, Киров, 2022. С. 309–313.

6. Прахова Т. Я., Данилов М. В. Нигелла (черный тмин): продуктивность и качество в условиях Среднего Поволжья // Главный агроном. 2025. № 6. С. 6.

7. Сампиев А. М., Рудь Н. К., Давитавян Н. А. Фитохимическое изучение семян чернушки посевной // Фундаментальные исследования. Фармацевтические науки. 2014. № 5. С.114–117.

8. Фадеева Н. А., Кириллов Н. А., Викторович Н. Н. Особенности культивирования лекарственных растений в агроклиматических условиях Чувашской Республики // Научно-образовательные и прикладные аспекты производства и переработки сельскохозяйственной продукции : сб. материалов VII Междунар. науч.-практ. конф. Чебоксары, 2023. С. 142–146.

XIAOZHI HUAXIAN FORMULA COMBINED WITH BM-MSCS AMELIORATE MASH-ASSOCIATED CIRRHOSIS AND PROMOTE LIVER REGENERATION VIA REGULATING THE IL-23/IL-17A AXIS AND IL-17RA SIGNALING

Ying Su, Xin Wang, Ning Yao
Lanzhou City, Gansu Province, P. R. China

Abstract. To investigate the therapeutic potential of Xiaozhi Huaxian Formula (XZHXT) combined with bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BM-MSCs) in MASH-associated cirrhosis. A mouse model of MASH-related cirrhosis was estab-lished and treated with XZHXT, BM-MSCs, or combination therapy. Liver function, inflammatory markers, the IL-23/IL-17 axis, Th17 differentiation, and IL-17RA signaling were evaluated. The combined treatment group exhibited the most sig-nificant improvement in liver function and regeneration, accompanied by pronounced suppression of the IL-23/IL-17 axis, Th17 cell differ-entiation, and IL-17RA signaling. XZHXT and BM-MSCs synergistically alleviate MASH-associated cirrhosis by modulating immune microenviron-ment, highlighting a promising combinatory therapeutic strategy.

Keywords: MASH-associated cirrhosis; Xiaozhi Huaxian Formula; BM-MSCs; IL-23/IL-17 axis; IL-17RA signaling; liver regeneration.

ПОТЕНЦИАЛ ФОРМУЛЫ СЯОЧЖИ ХУАСЯНЬ В СОЧЕТАНИИ С МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННОМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНО-АССОЦИИРОВАННЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ПОСРЕДСТВОМ РЕГУЛЯЦИИ ИЛ-23/ИЛ-17А И ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛОВ ИЛ-17РА

Ин Су, Синь Ван, Нин Яо
Ланьчжоу, провинция Ганьсу, Китай

Аннотация. Изучить терапевтический потенциал формулы Сяочжи Хуасянь в сочетании с мезенхимальными стволовыми клетками, полученными из костного мозга, при циррозе печени, ассоциированном с МДАС. Была создана мышиная модель цирроза печени, связанного с МДАС, которую лечили Сяочжи Хуасянь или комбиниро-

ванной терапией. Оценивали функцию печени, маркеры воспаления, уровень ИЛ-23/ИЛ-17, дифференцировку Т-хелперов 17 и передачу сигналов ИЛ-17РА. В группе комбинированного лечения наблюдалось наиболее значительное улучшение функции и регенерации печени, сопровождавшееся выраженным подавлением оси ИЛ-23/ ИЛ-17, дифференцировки клеток Th17 и передачи сигналов ИЛ-17 РА. Сяочжи Хуасянь и мезенхимальные стволовые клетки костного мозга синергически облегчают развитие цирроза печени, связанного с МДАС, за счет модуляции иммунного микроокружения, что подчеркивает многообещающую комбинированную терапевтическую стратегию.

Ключевые слова: цирроз печени, ассоциированном с метаболическим дисфункцией-ассоциированным стеатогепатитом, Формула Сяочжи Хуасянь, мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, ИЛ-23/ИЛ-17, передача сигналов ИЛ-17РА, регенерация печени.

Introduction. Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), representing the progressive stage of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), can advance to cirrhosis, even to hepatocellular carcinoma, while current therapeutic strategies remain limited(Tacke and Weiskirchen, 2021; Yoshiji et al., 2021). Bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BM-MSCs) have attracted attention in recent years due to their multi-lineage differentiation potential and immunomodulatory properties to MASH-associated cirrhosis; however, their therapeutic efficacy in transplantation is often constrained by the pathological microenvironment(Hoang et al., 2022). In contrast, traditional Chinese medicine (TCM) provides holistic and multi-targeted regulatory benefits, showing promising applications in the prevention and treatment of liver fibrosis. Preliminary clinical studies have indicated that Xiaozhi Huaxian Formula (XZHXT) can ameliorate liver injury in MASH-associated cirrhosis patients (Wang and Yao, 2017). Notably, Th17 cells and the IL-23/IL-17A axis play a central role in driving inflammation and fibrogenesis in MASH, with the downstream IL-17RA/ACT1/TRAF6/NF-κB signaling pathway representing a promising therapeutic target(Chackelevicius et al., 2016; Iwakura and Ishigame, 2006; Tang et al., 2011).

Aim. This study aims to evaluate the synergistic therapeutic effect of XZHXT combined with BM-MSCs transplantation on MASH-associated cirrhosis and to elucidate the underlying

mechanism involving the improvement of liver function and promotion of liver regeneration through modulation of the IL-23/IL-17 inflammatory axis and its downstream IL-17RA signaling pathways.

Materials and Methods. The experimental model utilized mice with MASH-associated cirrhosis, established through a combination of an MCD diet and intraperitoneal injections of CCl_4. BM-MSCs were isolated from the bone marrow of syngeneic mice, and cells at the third passage were used for transplantation. The study included the following groups: blank control (BG), model control (MG), natural recovery (NRG), XZHXT monotherapy (TCMG), BM-MSCs monotherapy (BMG), and combined treatment (CTG). Each group has received 0.9% normal saline intragastric gavage, 0.9% normal saline intragastric gavage, 0.9% normal saline intragastric gavage, XZHXT intragastric gavage, BM-MSCs tail vein injection, and XZHXT intragastric gavage combined with BM-MSCs tail vein injection. Serum levels of ALT, AST, and ALB were measured. Concentrations of IL-23, IL-17, IL-21, RORγt, ALR, and HGF were determined using ELISA. Gene expression in hepatic lymphocytes was analyzed via RT-qPCR. All data were processed using SPSS 22.0 and are expressed as mean ± standard deviation. Between-group comparisons were performed using one-way analysis of variance (ANOVA), with a significance threshold of $P < 0.05$.

Results and Discussion. Mice in the MG exhibited severe hepatic dysfunction along with significantly elevated levels of inflammatory mediators. All treatment groups showed varying degrees of improvement in liver function and reduction in inflammatory markers; however, the CTG demonstrated the most substantial effects, characterized by the greatest decreases in ALT and AST, and the most significant increases in ALB, ALR, and HGF ($P < 0.01$). ELISA and RT-qPCR analyses revealed that the CTG most potently suppressed the expression of IL-23, IL-17, IL-21, and the key transcription factor RORγt, indicating effective inhibition of Th17 differentiation and associated inflammatory responses. Furthermore, this combined strategy significantly downregulated the expression of critical signaling molecules including IL-17RA, ACT1, TRAF6, and NF-κB, suggesting a mechanistic basis for microenvironment modulation through attenuation of inflammatory signal amplification.

Conclusion. The combination of XZHXT and BM-MSC transplantation markedly ameliorated liver function in mice with MASH-associated cirrhosis. This therapeutic benefit was achieved through suppression of the IL-23/IL-17 axis and subsequent inhibition of the IL-17R/ACT1/TRAF6/NF-κB signalling pathway, resulting in an improved hepatic immune microenvironment and enhanced hepatocyte regeneration. These findings provide experimental support for a novel integrated approach combining traditional Chinese medicine and stem cell-based therapy for end-stage liver disease, highlighting a promising translational strategy for clinical application.

References

1. Th17 involvement in nonalcoholic fatty liver disease progres-sion to non-alcoholic steatohepatitis / C. M. Chackelevicius [et al.] // World Journal of Gastroenterology. 2016. Vol. 22, № 41. PP. 9096–9103.

2. Stem cell-based therapy for human diseases / D. M. Hoang [et al.] // Signal Transduction and Targeted Therapy. 2022. Vol. 7, № 1. P. 272.

3. Iwakura Y., Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in in-flammation // Journal of Clinical Investigation. 2006. Vol. 116, № 5. PP. 1218–1222.

4. Tacke F., Weiskirchen R. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH)-related liver fibrosis: Mechanisms, treatment and prevention // Annals of Translational Medicine. 2021. Vol. 9, № 8. P. 729.

5. Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease / Y. Tang [et al.] // Clinical and Experimental Immunology. 2011. Vol. 166, № 2. 281–290.

6. Wang X., Yao N. Effect of herb formula Xiao-Zhi-Hua-Xian-Tang against non-alcoholic steatohepatitis with advanced fibrosis: A preliminary clinical study // Hepatology International. 2017. Vol. 11 (Suppl. 1). PP. S939–S940.

7. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020 / H. Yoshiji [et al.] // Journal of Gastroenterology. 2021. Vol. 56, № 7. PP. 593–619.

СОДЕРЖАНИЕ

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Научное издание

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
ИНТЕГРАЦИЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ

Сборник статей
Международной научно-практической конференции

Чебоксары, 13–14 ноября 2025 г.

Материалы публикуются в авторской редакции.
Ответственность за достоверность цитат, имен,
названий и иных сведений, а также за соблюдение законов
об интеллектуальной собственности несут авторы

Отв. за выпуск *С.И. Павлова*

Согласно Закону № 436-ФЗ от 29 декабря 2010 года
данная продукция не подлежит маркировке

Подписано в печать 07.11.2025. Формат 60×84/16.
Бумага газетная. Печать офсетная. Гарнитура Times.
Усл. печ. л. 19,76. Уч.-изд. л. 19,55. Тираж 350 зкз. Заказ № 1371.

Отпечатано в соответствии с представленным оригинал-макетом
в типографии Чувашского госуниверситета
428015 г. Чебоксары, Московский просп., 15

Scientific publication

CLINICAL PHARMACOLOGY
INTEGRATION OF SCIENCE AND PRACTICE

Collected articles
of the International Scientific and Practical Conference

Cheboksary, November 13–14, 2025

The materials are published in the author's edition.
The authors are responsible for the accuracy of quotations, names, titles and other information, as well as for compliance with intellectual property laws

Editor *S.I. Pavlova*

According to Law № 436-FL of December 29, 2010
this production is not subject to marking

Signed to print on 07.11.2025. Format 60×84/16. Newsprint paper.
Offset printing. Times New Roman typeface. Printer's sheets 19,76.
Ac.-publ. sheets 19,55. Edition 150 copies. Order № 1371.

Printed in accordance with the original layout
presented in the printing house of the Chuvash State University
428015 Cheboksary, Moskovsky Ave., 15