ISSN 0869-2092

Экспериментальная и клиническая ФАРМАКОЛОГИЯ

Приложение

2023

VI съезд фармакологов России

«СМЕНА ПОКОЛЕНИЙ И СОХРАНЕНИЕ ТРАДИЦИЙ. НОВЫЕ ИДЕИ — НОВЫЕ ЛЕКАРСТВА»

МАТЕРИАЛЫ СЪЕЗДА

20 – 24 ноября 2023 года

ФОЛИУМ
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

ISSN 0869-2092

РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ФАРМАКОЛОГОВ

Экспериментальная и клиническая ФАРМАКОЛОГИЯ

2023 Том 86 Приложение

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ОСНОВАН В ИЮНЕ 1938 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор
В. П. Фисенко

Р. С. Мирзоян
(ответственный секретарь)

Д. А. Харкевич
Т. А. Воронина
А. Д. Дурнев
В. П. Жердев
Е. Н. Карева
В. Г. Кукес
В. А. Макаров
О. С. Медведев
В. И. Метелица
С. Б. Середенин
А. К. Стародубцев
В. В. Чурюканов
П. Д. Шабанов
Н. Л. Шимановский
Е. В. Ших
В. В. Яснецов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В. П. Акопян (Ереван)
Э. Б. Арушанян (Ставрополь)
Л. Х. Алликметс (Тарту)
У. Б. Закиров (Ташкент)
А. З. Зурдинов (Бишкек)
Н. Н. Каркищенко (Москва)
Р. С. Кузденбаева (Актюбинск)
В. И. Петров (Волгоград)
А. А. Спасов (Волгоград)
И. Н. Тюренков (Волгоград)
Л. А. Усов (Иркутск)

О. В. Есипова – зав. редакцией
тел.: +7 (499) 258-08-28, доб. 18

АДРЕС РЕДАКЦИИ
Москва, Дмитровское шоссе, 157

Адрес для переписки:
127238, Москва, а/я 42

Тел.: +7(499) 258-08-28, доб. 18

E-mail: ekf@folium.ru
Интернет: ekf.folium.ru

ИЗДАТЕЛЬ

Издательский дом «Фолиум»

АДРЕС ИЗДАТЕЛЬСТВА

Россия, 127411, Москва, Дмитровское шоссе, 157

Тел.: +7 (499) 258-08-28
info@folium.ru
www.folium.ru

Подписано в печать 15.10.2023. Формат 60 × 80 1/8

Оригинал-макет выполнен в издательстве «Фолиум»
Отпечатано в типографии Издательского дома «Фолиум»

RUSSIAN SCIENTIFIC SOCIETY OF PHARMACOLOGY

Experimental and clinical PHARMACOLOGY

2023 Vol. 86 Supplement

MONTHLY SCIENTIFIC-THEORETICAL JOURNAL
ESTABLISHED JUNE 1938

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief
V. P. Fisenko

R. S. Mirzoian
(Executive Secretary)

D. A. Kharkevich
T. A. Voronina
A. D. Durnev
V. P. Zherdev
E. N. Kareva
V. G. Kukes
V. A. Makarov
O. S. Medvedev
V. I. Metelitsa
S. B. Seredenin
A. K. Starodubtsev
V. V. Churyukanov
P. D. Shabanov
N. L. Shimanovskii
E. V. Shikh
V. V. Yasnetsov

EDITORIAL COUNSIL

V. P. Akopyan (Erevan)
Й. B. Arushanyan (Stavropol')
L. Kh. Allikmets (Tartu)
V. V. Gatsura (Moskva)
U. B. Zakirov (Tashkent)
A. Z. Zurdinov (Bishkek)
N. N. Karkishchenko (Moscow)
R. S. Kuzdenbaeva (Aktyubinsk)
V. I. Petrov (Volgograd)
A. A. Spasov (Volgograd)
I. N. Tyurenkov (Volgograd)
L. A. Usov (Irkutsk)

O. V. Esipova – Staff Editor

EDITORIAL'S ADDRESS

157 Dmitrovskoe shosse,
Moscow, 127411, Russia

Address for correspondence:
127238, Moscow, P.O.Box 42

Tel.: +7 (499) 258-08-28, ext. 18

E-mail: ekf@folium.ru
Internet: ekf.folium.ru

PUBLISHER

Folium Publishing House

PUBLISHER'S ADDRESS

157 Dmitrovskoe shosse, Moscow, 127411, Russia

Tel.: +7 (499) 258-08-28
info@folium.ru
www.folium.ru

Printed by Folium Publishing House

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российская академия наук
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фармакологии имени В.В. Закусова»
Российское научное общество фармакологов
Научный совет РАН по фармакологии
Белгородский государственный национальный исследовательский университет

VI съезд фармакологов России

«СМЕНА ПОКОЛЕНИЙ И СОХРАНЕНИЕ ТРАДИЦИЙ. НОВЫЕ ИДЕИ — НОВЫЕ ЛЕКАРСТВА»

20 – 24 ноября 2023 года

МАТЕРИАЛЫ СЪЕЗДА

Издательский дом «Фолиум»
Москва, 2023

Генеральный партнер:

Партнеры:

ООО «Малуна»

Информационный партнер:

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ СЪЕЗДА (Правление РНОФ)

Харкевич Дмитрий Александрович — почетный президент
Середенин Сергей Борисович — президент
Звартау Эдвин Эдуардович — вице-президент
Вальдман Елена Артуровна — ученый секретарь
Батурин Владимир Александрович
Белозерцев Юрий Алексеевич
Бережнова Татьяна Александровна
Валеева Лилия Анваровна
Веселова Ольга Федоровна
Виноградова Ирина Анатольевна
Волчегорский Илья Анатольевич
Галенко-Ярошевский Павел Александрович
Гришина Татьяна Романовна
Денисова Светлана Викторовна
Жданов Вадим Вадимович
Зайцева Елена Николаевна
Зиганшин Айрат Усманович
Изможерова Надежда Владимировна
Инчина Вера Ивановна
Крылов Илья Альбертович
Кузьмин Олег Борисович
Ловцова Любовь Валерьевна
Мадонов Павел Геннадьевич
Макляков Юрий Степанович
Маль Галина Сергеевна
Минакина Лилия Николаевна
Моисеева Инесса Яковлевна
Новиков Василий Егорович
Петров Владимир Иванович
Покровский Михаил Владимирович
Решетько Ольга Вилоровна
Самотруева Марина Александровна
Слободенюк Елена Владимировна
Ураков Александр Ливиевич
Устюгов Алексей Анатольевич
Хохлов Александр Леонидович
Шабанов Петр Дмитриевич
Яковлев Игорь Борисович
Якушева Елена Николаевна

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ

Середенин Сергей Борисович (Москва)
Абрамочкин Денис Валерьевич (Москва)
Вальдман Елена Артуровна (Москва)
Бережнова Татьяна Александровна (Воронеж)
Воронина Татьяна Александровна (Москва)
Жданов Вадим Вадимович (Томск)
Жукова Людмила Григорьевна (Москва)
Журавлева Марина Владимировна (Москва)
Звартау Эдвин Эдуардович (Санкт-Петербург)
Зиганшин Айрат Усманович (Казань)
Мирзоян Рубен Симонович (Москва)
Пантелеев Михаил Александрович (Москва)
Покровский Михаил Владимирович (Белгород)
Спасов Александр Алексеевич (Волгоград)
Сычев Дмитрий Алексеевич (Москва)
Фисенко Владимир Петрович (Москва)
Шимановский Николай Львович (Москва)

ЛОКАЛЬНЫЙ ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Вахитова Ю. В. — председатель
Вальдман Е. А. — заместитель председателя
Крайнева В. А. — ответственный секретарь
Абрамова Е. В.
Балашов С. Н.
Власов С. В.
Воронин М. В.
Зайнуллина Л. Ф.
Котельникова С. О.
Кустова Т. Л.
Литвинова С. А.
Маликова А. Д.
Тарасюк А. В.
Филатова Н. Н.
Яркова М. А.

Адрес оргкомитета:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова»,
125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8
pharm2023@academpharm.ru

Место проведения съезда:

«Оздоровительный комплекс «Клязьма» Управления делами Президента РФ
(Московская обл., Мытищинский р-н, поселок Поведники)

Сайт съезда:

https://www.rnof.ru

Съезд включен в план научно-практических мероприятий
Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2023 год
(Приказ Минздрава России от 29.12.2022 № 818 (ред. от 16.05.2023))

Съезд включен в план основных мероприятий,
посвященных 300-летию Российской академии наук.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-5

Фармакокинетический мониторинг леводопы как способ персонификации лекарственной терапии при болезни Паркинсона

Абаимов Д. А., Андреев М. Н., Федотова Е. Ю., Шабалина А. А.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

Среди дофаминергических фармакологических агентов, леводопа признана наиболее эффективным препаратом и по праву является общепризнанным «золотым стандартом» для лечения болезни Паркинсона. Исходя из дофаминергической концепции болезни Паркинсона, леводопа (3-гидрокси-L-тирозин) как биологический предшественник дофамина, широко используется для симптоматического лечения этого заболевания. Фармакокинетика леводопы сложна и характеризуется рядом особенностей, связанных с низкой гастроинтестинальной биодоступностью и слабой жирорастворимостью препарата. Леводопа всасывается из кишечника с помощью аминокислотного переносчика, что предопределяет влияние на фармакокинетику особенностей диеты пациента. В организме леводопа метаболизируется практически во всех тканях, поэтому в настоящее время леводопа назначается исключительно в сочетании с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазы. Их применение уменьшает скорость элиминации и снижает общий клиренс препарата. Также существенное влияние на фармакокинетику леводопы оказывает степень прогрессирования болезни Паркинсона. По мере прогрессирования заболевания, терапевтический индекс леводопы значительно сужается, наклон кривой концентрация-эффект претерпевает значительные изменения. Крен кривой постепенно становятся значительно круче, а также наблюдается смещение этой кривой вправо. Увеличение крутизны кривой «концентрация – эффект» вызывает более внезапное «включение» и более резкое «выключение» двигательной реакции после перорального приема леводопы, а также общее укорочение моторного ответа. Таким образом, ответ на терапию леводопой со временем усложняется, появляются различные дискинезии, которые могут быть связаны как с пиковыми значениями концентрации леводопы, так и с низкими, субтерапевтическими концентрациями. Значительную помощь в выявлении причин, лежащих в основе колебаний противопаркинсонического эффекта, может оказать одновременный мониторинг концентрации леводопы в плазме крови и клинического эффекта. Такой комбинированный подход позволяет более рационально планировать адекватную противопаркинсоническую терапию. Терапевтический лекарственный мониторинг леводопы может помочь клиницистам в дифференциации различных дискинезий и гиперкинезов, вызванных абнормальным падением или резким подъемом концентрационных значений препарата в крови. Оценка фармакокинетики также важна для поддержания стабильного уровня леводопы в плазме крови пациентов, принимающих минимально эффективную дозу. Поддержание достаточно низкой, но терапевтически эффективной концентрации леводопы в крови на протяжении первой стадии заболевания позволяет дольше сохранять максимальное количество функционально активных дофаминергических нейронов черной субстанции и тем самым уменьшать скорость прогрессирования заболевания. Однако исследования терапевтического диапазона леводопы проводились довольно давно, и их результаты весьма противоречивы. Минимальная эффективная терапевтическая концентрация леводопы, по этим данным, колеблется в пределах 0,6–2,4 мкг/мл, в то время как максимальная концентрация во всех руководствах составляет 4 мкг/мл. В Научном центре неврологии на регулярной основе осуществляется терапевтический лекарственный мониторинг у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. Количественный анализ концентрации леводопы в плазме крови пациентов осуществляется авторским методом тандемной жидкостной хроматомасс-спектрометрии (Патент РФ 2665164 от 28.08.2018). Индивидуализация режима дозирования с помощью фармакокинетического мониторинга позволяет достичь уменьшения тяжести проявления хореиформных гиперкинезов и прочих видов моторных флуктуаций, что существенно повышает качество жизни пациентов.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-5a

Изучение фармакокинетики и эффективности проникновения через гематоэнцефалический барьер нового пиррольного производного карнозина (пирролилкарнозина) в норме и при экспериментальной фокальной ишемии головного мозга у крыс

Абаимов Д. А.[1], Хуторова А. В.[1], Белоусова М. А.[3], Сариев А. К.[1], Куликова О. И.[1], Стволинский С. Л.[1], Мигулин В. А.[2], Фёдорова Т. Н.[1]

[1]*ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Российская Федерация, e-mail: abaimov@neurology.ru*

[2]*ФГБУН институт органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН, Москва, Российская Федерация*

[3]*ФГБОУВО МГУ имени М. В. Ломоносова*

В эксперименте нами была изучена фармакокинетика нового пиррольного коньюгата гистидинсодержащего дипептида карнозина — пирролилкарнозина. Ранее, в эксперименте на первичной культуре нейронов коры больших полушарий головного мозга крыс была показана способность пирролилкарнозина оказывать нейропротекторное действие в условиях глюкозо-кислородной депривации. В этой связи было проведено пилотное исследование базовых фармакокинетических характеристик пирролилкарнозина, который определяли методом жидкостной тандемной хроматомасс-спектрометрии. При внутривенном болюсном введении в дозе 200 мг/кг в эксперименте на крысах-самцах линии Вистар, было обнаружено, что при достаточно высоких сывороточных концентрационных значениях пирролилкарнозина (C_{max} = 377,3 мкг/мл; $AUC_{0-\infty}$ = 495,87 мкг/мл·ч) и относительно длительной циркуляцией в крови ($T_{1/2el}$ = 0,56 часа; MRT = 0,989 часа), препарат не проникал через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и не обнаруживался в ткани перфузированного головного мозга. Неспособность препарата проникать через ГЭБ налагает серьезные ограничения на его применение в качестве нейропротектора при ишемии головного мозга. Однако, из литературных данных известно, что при ишемических нарушениях в головном мозге, проницаемость ГЭБ существенно изменяется и происходит его открытие для проникновения различных веществ. Для оценки способности пирролилкарнозина проникать в мозг в условиях фокальной ишемии головного мозга с реперфузией было проведено следующее исследование. В эксперименте использовали самцов крыс линии Вистар в возрасте 2 – 3 месяца весом около 300 г. Фокальную ишемию головного мозга с реперфузией моделировали с помощью интралюминальной окклюзии средней мозговой артерии в течение 1 часа по методике, описанной Longa. Время реоксигенации составляло 30, 60 и 90 минут. Пирролилкарнозин вводили внутривенно в дозе 200 мг/кг за 15 мин до декапитации. Обнаружено, что в условиях ишемии пирролилкарнозин обнаруживается в мозге крыс в максимальной концентрации C_{max} = 18,4 ± 7,9 мкг/г ткани спустя 60 минут после реоксигенации. В условиях как 30 мин, так и 90 мин реоксигенации, эффективность проникновения пирролилкарнозина через ГЭБ была существенно ниже, и составляла 2,61 ± 1,2 и 2,89 ± 1,5 мкг/г, соответственно. Таким образом, несмотря на то, что пирролилкарнозин не проникает через интактный ГЭБ, возможно его применение в качестве нейропротекторного средства при патологиях, связанных с нарушением целостности ГЭБ, при ишемических нарушениях головного мозга.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-5b

Антидепрессантоподобная активность ноопепта при интраназальном и пероральном введении мышам BALB/c

Абдуллина А. А., Васильева Е. В., Ковалёв Г. И.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: aliyeabla@mail.ru

Актуальность. Ноопепт-ноотропное, нейропротективное и противотревожное средство пептидной природы, которое ши-

роко применяется в клинике в терапии когнитивных нарушений различного генеза. Удачное сочетание трех видов фармакологической активности, высокая биодоступность для тканей мозга, и низкая токсичность делают ноопепт перспективным кандидатом для лечения комплексных психиатрических патологий, в частности депрессивных расстройств, сопровождающихся тревогой и когнитивными нарушениями [Островская Р. У., Гудашева Т. А., 2021]. Принимая во внимание наличие антидепрессантоподобной активности у основного метаболита ноопепта цикло-L-пролилглицина [Ковалёв Г. И. и др., 2018], представляется целесообразным исследовать ноопепт на предмет наличия антидепрессантоподобных свойств.

Цель. Оценить антидепрессантоподобные свойства ноопепта, а также сравнить эффективность интраназального и перорального способов введения пептида.

Материалы и методы. Исследования проводили на 70 самцах мышей линии BALB/c массой 25 – 30 г. Животным две недели раз в сутки вводили ноопепт (отдел химии лекарственных средств ФГБНУ НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, член-корр. РАН Т. А. Гудашева) интраназально в дозах 0,1 и 1 мг/кг и перорально в дозах 1, 5 и 10 мг/кг, контрольной группе — физиологический раствор. Затем поведение мышей исследовали в тесте «Вынужденное плавание». Основным показателем выраженности депрессивноподобного состояния в данных тестах является суммарная длительность эпизодов иммобилизации. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statsoft Statistica 6.0». Для определения статистической значимости различий использовали непараметрический критерий Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. Интраназальное введение ноопепта в тесте «Вынужденное плавание» снижает время иммобилизации мышей в дозе 1 мг/кг на 24 % относительно контроля ($p < 0,05$), доза 0,1 мг/кг была неэффективна. При пероральном введении ноопепт в дозах 1 и 5 мг/кг значимо не влиял на суммарное время иммобилизации мышей, однако в дозе 10 мг/кг снижал длительность иммобилизации на 39 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Выводы. 1. Впервые показано, что ноопепт проявляет антидепрессанто-подобную активность в тесте «Вынужденное плавание» на мышах линии BALB/c при обоих путях введения.

2. Сравнение выраженности антииммобилизационной активности ноопепта при двух путях введения свидетельствует о большей эффективности пептида при использовании интраназального способа введения.

3. Результаты данного пилотного исследования указывают на возможность применения меньших доз препарата, подтверждение которой нуждается в продолжении исследования с расширенным диапазоном доз.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-6

Возможности фармакологической коррекции реперфузионного повреждения ишемизированного миокарда

Абзалилов Т. А., Самородов А. В., Нурланова С. Н.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, e-mail: timer_abzalilov@mai.ru

Актуальность. Своевременное и эффективное восстановление кровоснабжения при ишемии сердечной мышцы могут предотвратить потенциальный инфаркт миокарда. Отсроченная реперфузия и реоксигенация при ишемии миокарда могут способствовать развитию обратимых повреждений, которые при благоприятном исходе восстанавливаются. Чрезмерно поздняя реперфузия и реоксигенация неизбежно заканчиваются необратимым повреждением миокарда — инфарктом, которое в совокупности с другими осложнениями ишемии сердца (хроническая сердечная недостаточность) может стать причиной ухудшения качества жизни и впоследствии смерти пациента. В последние годы реперфузионное повреждение ишемизированной сердечной мышцы признано самостоятельным звеном патогенеза инфаркта миокарда. Механизмы этого повреждения частично изучены в экспериментальных условиях. Было определено существование явлений прекондиционирования и посткондиционирования, их эффекты в настоящее время определяются достаточно надежно. После идентификации механизмов реперфузионного повреждения, развивающегося после инфаркта миокарда, начались и ведутся поиски фармакологических средств, способных индуцировать такое явление, как кардиопротекция, проводится разработка и синтез новых химических соединений, потенциально имеющих кардиопротективные свойства.

Цель. Провести обзор современных методов фармакологического воздействия на реперфузионное повреждение после инфаркта миокарда.

Материалы и методы. Библиографические и реферативные базы данных РИНЦ, Scopus и Web of Science, научные статьи по теме инфаркта миокарда, ишемического и реперфузионного повреждения.

Результаты и их обсуждение. Результаты рандомизированных клинических исследований и когортных исследований позволяют определить возможность кардиопротективных свойств у широкого круга ранее использовавшихся препаратов и новых синтезированных соединений.

Выводы. Требуется дальнейшее проведение исследований при разработке новых синтезированных соединений для выявления и подтверждения кардиопротекции.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-6a

Участие шаперона Sigma1R в формировании эмоционально-стрессовой реакции и фармакодинамике афобазола

Абрамова Е. В., Курбанов Р. Д., Антипова Т. А., Воронин М. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: ryaskinv@mail.ru

Актуальность. Лиганд-зависимый шаперон Sigma1R локализуется преимущественно в мембранах эндоплазматического ретикулума (ЭПР), граничащих с митохондриями. Особенностью Sigma1R является способность к активации в условиях ЭПР стресса или действия агонистов. В области ЭПР активация выражается в диссоциации от шаперона Bip и регуляции функциональной активности белков ЭПР. Другим следствием активации является способность Sigma1R к транслокации в составе липидных рафтов в область ядерной и цитоплазматической мембран клетки (Hayashi, et al. 2003, 2005, 2019). Такое перераспределение позволяет регулировать функциональную активность рецепторов, ионных каналов и ферментов, включенных в реализацию анксиолитического, нейропротекторного, антидепрессивного эффектов (Su, et al. 2016). Таким образом, транслокация Sigma1R может рассматриваться как важный молекулярный механизм нейротропных эффектов агонистов Sigma1R. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» разработан мультитаргетный анксиолитик афобазол (5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио]бензимидазола дигидрохлорид), являющийся лигандом Sigma1R (Ki = 5,9 μM) (Абрамова Е. В. и др. 2015). Помимо анксиолитического эффекта, афобазол обладает нейропротекторными и антидепрессивными свойствами (Середенин С. Б. и др. 2009).

Цель. Выявить способность афобазола вызывать внутриклеточную транслокацию Sigma1R.

Материалы и методы. Колокализацию липидных рафтов с Sigma1R и перераспределение липидных рафтов определяли в культуре живых астроцитов человека по изменению флюоресценции Alexa Fluor 555 Lipid Raft и Alexa Fluor 488 Sigma1R. Внутриклеточное перераспределение Sigma1R *in vitro* изучали в культуре иммортализированных клеток гиппокампа мышей линии HT-22. Перераспределение Sigma1R в мембранных P2 и P3 фракциях головного мозга мышей линий ICR, BALB/c и C57Bl/6 оценивали *ex vivo* по изменению специфического связывания агониста Sigma1R [^{3}H](+)-пентазоцина. Эмоциональный стресс моделировали в тесте «Открытое поле» (ОП) со световой вспышкой.

Результаты и их обсуждение. В культуре живых астроцитов человека показана колокализация Sigma1R с липидными рафтами ($r = 0,6$). Афобазол (10 μM) не влиял на колокализацию Sigma1R и липидных рафтов. Афобазол через 30 и 60 мин инкубации вызывает усиление флюоресценции Alexa Fluor 555 Lipid Raft в области ядерной и цитоплазматической мембран астроцитов. Сходно афобазол (10 nM) через 30 мин инкубации с клетками HT-22 вызывает перераспределение Sigma1R из тела нейрона в аксоны. Через 60 мин инкубации Sigma1R в основном определяются в области цитоплазматической мембра-

ны нейрона (Середенин С. Б. и др. 2009). Афобазол (2,5 и 5 мг/кг в/б) вызывает увеличение специфического связывания [^{3}H](+)-пентазоцина с P2 фракциями головного мозга мышей ICR и BALB/c, содержащих преимущественно фрагменты цитоплазматических мембран и мембран митохондрий. Эмоционально-стрессовое воздействие в тесте ОП на мышей BALB/c и в/б инъекция растворителя у BALB/c и ICR повышают связывание [^{3}H](+)-пентазоцина с P3 фракциями, содержащими в основном мембраны ЭПР (Абрамова Е. В. и др. 2017, 2019).

Выводы. 1. Вызываемое афобазолом однотипное *in vitro* перераспределение липидных рафтов и Sigma1R наряду с отсутствием влияния на их колокализацию соответствует данным о внутриклеточной траслокации активированного Sigma1R в составе липидных рафтов. 2. Показанное ex vivo влияние афобазола и стрессовых воздействий на специфическое связывание [^{3}H](+)-пентазоцина в мембранных фракциях головного мозга мышей согласуется с перераспределением активированного Sigma1R в область цитоплазматической мембраны.

Работа выполнена в рамках Государственного задания (тема FHFG-2022-0001).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-7

Наноразмерные носители для противоопухолевого препарата доксорубицина, анализ возможностей применения для снижения его системного побочного действия

Акопджанов А. Г.[1], Белогорлов А. А.[2], Шимановский Н. Л.[1]

[1]*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, e-mail: artura777@mail.ru*
[2]*Национальный Исследовательский Ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ)*

Актуальность. Традиционная химиотерапия онкологических заболеваний с использованием доксорубицина широко применяется в современной медицинской практике. Препарат сочетает, высокую противоопухолевую активность с ограниченной селективностью действия, поэтому задача снижения его системных побочных эффектов является актуальной. Для ее решения предлагается сравнить возможности нанопористых частиц, на основе кремния и наночастиц сложного оксида железа, в качестве носителей препарата.

Цель. Провести сравнительный анализ возможностей нанопористых частиц на основе кремния и сложного оксида железа при их использовании в качестве носителя доксорубицина для снижения его системного побочного действия.

Материалы и методы. Противоопухолевый препарат доксорубицин — Эбеве в концентрациях от 0,1 до 24 мкМ. Разработанные новые кремневые наночастицы Fluka 100 C8-C1, полученная дополнительным силанизированием однозвенным алкилсиланом коммерческого образца Fluka 100 C8 (#60755), концентрацией 3 мг/мл. Синтезированные цитратные наночастицы оксида железа с средним размером 8 – 12 нм, концентрацией 9 мг/мл. Жизнеспособность культур клеток HeLa и мышиных фибробластов исследована с помощью МТТ-теста. Кинетику высвобождения доксорубицина из носителя в растворы с различным значением pH — 7,4 и 5,0 изучали с помощью спектрофотометра HACH LANGE DR/5000 для длинны волны 498 нм.

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что кинетика высвобождения доксорубицина из носителя сильно зависит от размера наноструктур и условий загрузки, в частности давления и температуры. Показано, что интенсивность высвобождения доксорубицина растет с понижением значения pH раствора — в 1,5 раза для pH 5,0 в сравнении с pH 7,4. Понижение температуры носителя приводило к снижению интенсивности высвобождения, а при 50С для высвобождение доксорубицина из наночастиц кремния не наблюдалось. Цитотоксические исследования показали, что носители обладают минимальной собственной токсичностью, а снижения жизнеспособность клеточных культур в присутствии носителей с доксорубицином возрастает с увеличением времени инкубации на 25 % в интервале от 24 до 72 ч, что свидетельствует о постепенном высвобождение препарата из носителя.

Наночастицы оксида железа интенсивно накапливались в опухолевых клетках и высвобождали доксорубицин, позволяя минимизировать неконтролируемое высвобождение доксорубицина в кровотоке. Эти наночастицы обладают собственной токсичностью и способны переносить относительно невысокие концентрации препарата.

Кремневые нанопористые частицы Fluka 100 C8-C1 позволяет загрузить высокие концентрации и обеспечить замедленное (5° – 15 °C) или постепенное (40^0 C) высвобождение препарата, в зависимости от температуры носителя. Интенсивность высвобождения в меньшей степени зависит от pH, носитель более подвержен фагоцитозу, в отличие от наночастиц оксида железа размером 8 – 12 нм.

Вывод. Использование наноразмерных носителей для доксорубицина, позволяет минимизировать его высвобождение вне опухоли, а также за счет постепенного высвобождения, снизить его системную токсическую нагрузку.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-7a

Исследование острой токсичности нового производного оксима дибензофурана ГИЖ-272 на мышах

Алексеева С. В., Сорокина А. В., Волкова А. В., Мирошкина И. А., Качалов К. С., Алексеев И. В., Захаров А. Д., Дурнев А. Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, e-mail: alexeeva.sv@mail.ru

Актуальность. Исследование острой токсичности новых соединений является общепринятой процедурой доклинического исследования безопасности лекарственных средств. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» в течение многих лет ведется активная разработка оригинальных дибензофурановых производных, обладающих противосудорожной и противоишемической активностью. Одним из перспективных соединений в этом в ряду является ГИЖ-272 — (О-(4-циннамоил)оксим–3,4,6,7,8,9–гексагидродибензо[*b, d*]фуран–1(2*H*)-она, фармакологическая ценность которого заключается не только в выраженном противосудорожным эффекте, но и в наличии противоишемической, противогипоксической и цереброваскулярной активности.

Цель. Изучение острой токсичности соединения ГИЖ-272 на мышах. Определение среднелетальных доз, а также регистрация сроков развития интоксикации и гибели животных с подробным описанием наблюдаемой клинической картины, и определение класса токсичности соединения ГИЖ-272.

Материалы и методы. Исследование острой токсичности было проведено на аутбредных мышах обоего пола (n = 120, масса 18 – 20 г) при внутрибрюшинном и пероральном введении. В эксперименте была использована субстанция ГИЖ-272 в виде порошка белого цвета. Суспензию готовили ex temporе дисперсионным методом на 1 % растворе крахмала, вводили перорально однократно в дозах 1, 2, 4 и 6 г /кг и внутрибрюшинно в дозах 0,5; 1, 2 и 3 г/кг. Следует отметить, что дозы 6 г/кг и 3 г/кг соответствовали максимально возможным объемам введения для данного вида животных и максимально возможным концентрациям: 24 % при пероральном введении и 6 % при внутрибрюшинном, которые технически можно было провести через внутрижелудочный зонд или инъекционную иглу. Общая продолжительность наблюдения за всеми экспериментальными и контрольными животными составляла 14 суток.

Результаты и их обсуждение. В ходе эксперимента у мышей, получавших соединение ГИЖ-272 во всех дозах наблюдалась сходная клиническая картина, более выраженная при в/бр введении. Регистрируемые во время эксперимента эффекты не имели дозозависимую выраженность. Не было отмечено характерных признаков интоксикации, за исключением угнетения двигательной активности и тремора в первые часы после перорального введения ГИЖ-272, и первые двое суток после внутрибрюшинного. В дальнейшем, в течение всего оставшегося периода наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая гибели животных. Дыхание, сердечно-сосудистая деятельность, состояние шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек, реакция на внешние раздражители соответствовали норме.

При изучении острой токсичности соединения ГИЖ-272 на аутбредных мышах обоего пола при внутрибрюшинном и пероральном введении определение средней смертельной дозы не представлялось возможным, из-за отсутствия гибели животных

в условиях достижения максимально допустимых объемов и концентраций.

Выводы. Исходя из полученных данных соединение ГИЖ-272 может быть отнесен к 5 классу токсичности — практически нетоксичного вещества (по классификации Сидорова К. К. — 1973 г.) В соответствии с ГОСТом 12.1.007-76 ГИЖ-272 относится к 4 классу опасности (вещество малоопасное) для перорального способа введения.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-8

Влияние кверцетина и его производных на экскреторную функцию почек в норме и при экспериментальной почечной недостаточности

Алтарева А. И., Зайцева Е. Н.

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, e-mail: nastya9622@mail.ru

Актуальность. Стремительный рост числа пациентов с нарушениями функций почек — общемедицинская междисциплинарная проблема, правильно подобранная фармакотерапия может помочь ее решению. Одним из перспективных источников биологически активных веществ (БАВ) являются лекарственные растения, содержащие флавоноиды, обладающие широким спектром фармакологической активности и низкой токсичностью.

Цель. Анализ действия кверцетина и его производных на экскреторную функцию почек при физиологических условиях и экспериментальной острой почечной недостаточности (ОПН).

Материалы и методы. Эксперименты были выполнены на белых беспородных крысах обоего пола массой 180 – 250 г. Хронические эксперименты выполнялись по методике водного диуреза. Анализу диуретической активности подверглись БАВ кверцетин, дигидрокверцетин, гиперозид и рутин в дозах 1, 5 и 10 мг/кг. В качестве препаратов сравнения были взяты: для 4-х ч опытов — фуросемид в дозе 1 мг/кг, для 24-х ч опытов — гипотиазид в дозе 20 мг/кг. Животные размещались в обменных клетках, собирались пробы мочи за 4 и 24 ч опыта. Фиксировался диурез, регистрировался натрийурез, калийурез, креатининурез.

В острых опытах исследовали влияние БАВ при внутримышечном введении под наркозом. Животных наркотизировали, фиксировали на операционном столике, делали срединную лапаротомию, устанавливали мочевой катетер, собирали первую 30 мин порцию мочи (контроль), затем вводили внутримышечно одно из БАВ и собирали три 30 мин порции мочи (опыт).

В опытах с моделированием постишемической ОПН изучали влияние БАВ при внутрижелудочном введении в течении 7 дней. Регистрировали стандартные параметры экскреторной функции почек, определяли в моче маркеры ОПН (белок, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ)), проводили морфологическое исследование почек.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программы Statistica 10.0 по критериям Манна – Уитни (независимые ряды данных), острых опытов — по методу Уилкоксона (зависимые ряды данных).

Результаты и обсуждение. В хронических экспериментах были установлены оптимальные диуретические дозы БАВ: для дигидрокверцетина и гиперозида — 1 мг/кг, для кверцетина и рутина — 5 мг/кг.

В острых экспериментах все исследуемые БАВ способствовали росту диуреза и салуреза в первые 60 мин после введения. Дигидрокверцетин и гиперозид дополнительно увеличивали креатининурез. Следует отметить, что последние два БАВ при внутримышечном введении проявляли более выраженное влияние на выделительную функцию почек, нежели при внутрижелудочном пути введения.

При лечении экспериментальной ОПН наиболее эффективными в плане нормализации экскреторной функции почек оказались дигидрокверцетин и гиперозид, которые также снижали уровень маркеров ОПН (белок, ЛДГ, ГГТ) и ускоряли процесс разрешения ОПН (морфологическое исследование).

Выводы.

1) Изучен дозозависимый эффект кверцетина и его производных на экскреторную функцию почек, определены оптимальные диуретические дозы.

2) Установлены ведущие компоненты механизма диуретического действия БАВ: кверцетин имеет постоянный канальцевый и ускоренный клубочковый компонент, дигидрокверцетин и гиперозид — постоянный канальцевый и отсроченный клубочковый компонент, рутин — постоянный канальцевый компонент.

3) Дигидрокверцетин и гиперозид являются перспективными в плане дальнейшей разработки мочегонных и нефропротекторных средств.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-8a

Фармакологическая активность БАС душицы обыкновенной

Алтарева А. И., Цибина А. С., Зайцева Е. Н., Куркин В. А.

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, e-mail: nastya9622@mail.ru

Актуальность. В настоящее время, наряду с лекарственными препаратами синтетического происхождения, большим спросом пользуются лекарственные препараты растительного происхождения, применяемые для профилактики и лечения различных заболеваний. Одним из перспективных видов лекарственного растительного сырья является душица. В траве душицы содержатся флавоноиды, фенилпропаноиды, дубильные вещества. Препараты на основе травы душицы обладают отхаркивающими, противовоспалительными, седативными и многими другими фармакологическими свойствами. Однако в литературных источниках отсутствуют данные о том, какие именно БАС обусловливают конкретные фармакологические эффекты. В связи с этим выделение индивидуальных БАС из травы душицы обыкновенной и изучение их фармакологических свойств является перспективным для фармакологии и медицины.

Цель. Изучение нефротропной и нейротропной активности БАС травы душицы обыкновенной (орeганол А и орeганол В).

Материалы и методы. БАС душицы обыкновенной, орeганол А и орeганол В, были выделены к.фарм.н. А. С. Цибиной под руководством профессора В. А. Куркина на кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ. Исследование фармакологической активности было проведено на кафедре фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А. А. Лебедева СамГМУ под руководством д.м.н. Е. Н. Зайцевой. В эксперименте участвовали белые беспородные крысы обоего пола массой 200 – 220 г. БАС вводили однократно внутрижелудочно через зонд: для изучения нефротропной активности — на фоне 3 % водной нагрузки в дозе 0,5 мг/кг, для исследования нейротропной активности — на фоне 1 % водной нагрузки в дозах 0,5, 1, 5 и 10 мг/кг. Подбор доз осуществляли экспериментальным путем.

Диуретическую активность БАС изучали в хронических экспериментах с водным диурезом, нейротропную активность — в тесте «отчаяния» по Порсолту.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенных экспериментов было установлено наличие диуретической активности для БАС душицы обыкновенной, орeганола А и орeганола В. При однократном внутрижелудочном введении орeганола А в дозе 0,5 мг/кг отмечалось значительное достоверное повышение диуреза (на 73 %) у животных опытной группы относительно водного контроля в 4 ч опыте, а также рост диуреза (на 42 %) и креатининуреза (на 47 %) в 24 ч опыте. Орeганол В в дозе 0,5 мг/кг в аналогичных условиях умеренно увеличивал диурез за 4 ч (на 20 %) и 24 (на 24 %) ч эксперимента.

Исследование нейротропной активности БАС осуществляли с использованием плавательного теста «отчаяния» по Порсолту. В ходе проведенных экспериментов было установлено, что при однократном внутрижелудочном введении орeганола А в дозах 1, 5 и 10 мг/кг, орeганола В в дозах 0,5, 1 и 10 мг/кг не отмечалось достоверного изменения двигательной активности опытных животных относительно водного контроля. В тоже время при однократном внутрижелудочном введении орeганола А в дозе 0,5 мг/кг и орeганола В в дозе 5 мг/кг наблюдалось достоверное понижение двигательной активности опытных животных относительно водного контроля на 47 % и 26 % соответственно.

Планируется дальнейшее исследование нейротропной активности БАС в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Открытое поле».

Выводы.

1) Ореганол А и ореганол В в дозе 0,5 мг/кг при однократном внутрижелудочном введении оказывают диуретическое действие разной степени выраженности.

2) Ореганол А в дозе 0,5 мг/кг и ореганол В в дозе 5 мг/кг при однократном внутрижелудочном введении оказывают угнетающее действие на центральную нервную систему, что требует дальнейшего исследования.

3) БАС мелиссы обыкновенной являются перспективными в плане разработки лекарственных средств с нефротропной и нейротропной активностью.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-9

Конъюгаты даунорубицина и сесквитерпеновых лактонов — противоопухолевая активность и возможные механизмы действия

Аникина Л. В., Глоба А. А., Пухов С. А., Семаков А. В., Афанасьева С. В.

Институт физиологически активных веществ ФГБУН Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН, г. Черноголовка, e-mail: anikina1970@gmail.com

Актуальность. Разработка высокоэффективных противоопухолевых препаратов и подходов, позволяющих снизить их побочные эффекты, остается актуальной задачей в связи с высокой смертностью населения во всем мире от злокачественных новообразований. Антрациклиновые антибиотики считаются препаратами первой линии при лечении гемобластозов, рака молочной железы и легкого, сарком мягких тканей, несмотря на значительные органотоксические побочные эффекты и развитие лекарственной устойчивости к ним опухолей. Для преодоления лекарственной устойчивости в последние годы активно синтезируют производные антрациклиновых антибиотиков на основе природных соединений различных классов.

Цель. Модификации антрациклиновых антибиотиков природными сесквитерпеновыми лактонами с целью получения активных конъюгатов с менее выраженным кардиотоксическим действием и развитием резистентности.

Материалы и методы. Антрациклиновые антибиотики доксорубицин и даунорубицин были модифицированы природными сесквитерпеновыми лактонами — алантолактоном, изоалантолактоном, аллоалантолактоном и их эпоксипроизводными, телекином, изотелекином, эстафиатином, костунолидом, дегидрокостуслактоном, партенолидом, гроссгемином, рейнозином и сантамарином. В качестве первичного скрининга была выполнена оценка цитотоксичности полученных конъюгатов в отношении 14 опухолевых и 4 нормальных линий клеток. Для наиболее активных соединений определяли их влияние на запуск апоптоза и клеточный цикл методом проточной цитофлуориметрии. Кроме того, была определена цитотоксичность и исследована кинетика взаимодействия перспективных конъюгатов на резистентных опухолевых линиях клеток, а также изучено их кардиотоксическое действие в *in vivo* экспериментах на мышах.

Результаты и их обсуждение. Присоединение сесквитерпеновых лактонов к доксорубицину привело к значительному снижению цитотоксичности полученных производных. В противоположность этому, из 15 синтезированных конъюгатов сесквитерпеновых лактонов с даунорубицином большинство проявило цитотоксичность, близкую к цитотоксичности даунорубицина. Наиболее активные конъюгаты эпоксиизоалантолактона и дегидрокостуслактона с даунорубицином показали интересные результаты при изучении их влияния на клеточный цикл. Конъюгат с дегидрокостуслактоном проявляет типичный для исходного антрациклинового антибиотика эффект — арест клеток в G2/M фазе клеточного цикла, тогда как конъюгат с эпоксиизоалантолактоном подобного действия практически не показывает, но при этом оба соединения мало влияют на индукцию апоптоза в течение 72 часов наблюдения. Конъюгат эпоксиизоалантолактона с даунорубицином оказался также более эффективным в отношении резистентной линии клеток A549/DNR, чем даунорубицин. Его аккумуляция в опухолевых клетках, в том числе и резистентных, достигает больших значений, чем аккумуляция даунорубицина. В эксперименте *in vivo* при морфометрическом исследовании миокарда мышей также установлен менее выраженный кардиотоксический эффект после четырехнедельного введения конъюгата эпоксиизоалантолактона с даунорубицином, чем после введения даунорубицина и его конъюгата с дегидрокостуслактоном.

Выводы. В результате модификации антрациклиновых антибиотиков природными сесквитерпеновыми лактонами был получен высокоактивный конъюгат эпоксиизоалантолактона с даунорубицином, который обладает менее выраженными кардиотоксическим действием *in vivo* и развитием лекарственной резистентности *in vitro*.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-9a

Протокол проведения теста ДНК-комет для оценки поврежденности ДНК клеток периферической крови мышей в динамике

Анисина Е. А., Чайка З. В., Жанатаев А. К., Дурнев А. Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: anisinalena@yandex.ru

Актуальность. Одним из направлений совершенствования стратегии доклинического генотоксикологического изучения безопасности лекарственных средств является разработка методологии интегративной оценки генотоксичности in vivo в динамике по нескольким конечным точкам (end-points), в том числе в рамках эксперимента по изучению субхронической токсичности. В качестве конечных точек предполагается оценка генных мутаций (тест Pig-A), цитогенетических нарушений (микроядерный тест) и повреждений ДНК (тест ДНК-комет) в клетках периферической крови животных. Это требует адаптации соответствующих методик и протоколов, разработанных для аутопсийного проведения анализа.

Цель. Адаптация метода ДНК-комет для анализа поврежденности ДНК клеток периферической крови мышей в динамике и апробация протокола на примере модельного генотоксиканта.

Материалы и методы. Исследование выполнено на половозрелых самцах мышей-гибридов F1 CBAxC57Bl/6, массой 22 – 24 г, в возрасте 6 – 8 недель. Для индукции повреждений ДНК использовали циклофосфамид (ЦФ), который вводили мышам внутрибрюшинно в дозе 40 мг/кг. Для анализа порцию крови отбирали из хвоста после ампутации кончика. Отобранную кровь переносили в фосфатно-солевой буфер, содержащий 20 мМ EDTA-Na_2 и 10 % диметилсульфоксида. Из полученной суспензии готовили препараты ДНК-комет в щелочной версии.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе отрабатывали методику, позволяющую максимально быстро, без анестезии и с минимальным стрессом для животного отобрать необходимое количество крови (10 – 20 мкл). Установлено, что наилучшие результаты дает метод ампутации кончика хвоста с локальным прогревом хвоста под инфракрасной лампой.

На следующем этапе проводили подбор оптимального раствора для получения суспензии клеток необходимой концентрации. Препараты наилучшего качества были получены при использовании фосфатно-солевого буфера с 20 мМ EDTA-Na_2 и 10 % диметилсульфоксида.

С использованием разработанного протокола была проведена оценка поврежденности ДНК клеток крови мышей на 1, 3, 6, 24, 48 и 72 час после однократного введения генотоксиканта ЦФ. Установлено, что высокий уровень повреждений ДНК наблюдается на 1, 3 и 6 часе после введения генотоксиканта и сохраняется статистически значимо повышенным по сравнению с контролем до 72 часа.

Выводы. В результате исследований разработан и апробирован протокол проведения метода ДНК-комет в клетках периферической крови мышей, позволяющий прижизненно в динамике оценивать уровень поврежденности ДНК. Протокол явится частью разрабатываемой методологии интегративной in vivo оценки безопасности лекарственных средств в доклинических исследованиях.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-10

Влияние миметиков 4-й петли нейротрофина-3 ГТС-301 и ГТС-302 на активацию Trk рецепторов *in vitro*

Антипова Т. А., Логвинов И. О., Николаев С. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: zenina_tatyana@mail.ru

Актуальность. Наряду с фактором роста нервов и мозговым нейротрофическим фактором, нейротофин-3 (NT-3), играет важную роль в регуляции дифференцировки, пролиферации, поддержании жизнеспособности и фенотипической стабильности нейронов. Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о высоком терапевтическом потенциале NT-3 для лечения ряда неврологических и психических нарушений. Однако, терапевтическому использованию полноразмерных нейротрофинов препятствует их плохое проникновение через гематоэнцефалический барьер и низкая устойчивость в биологических средах. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова в лаборатории пептидных биорегуляторов были сконструированы и синтезированы низкомолекулярные димерные дипептидные миметики 4-й петли NT-3 — гексаметилендиамид *бис*-(*N*-моносукцинил-*L*-аспарагинил-*L*-аспарагина) (ГТС-301) и гексаметилендиамид бис-(N-γ-оксибутирил-L-глутамил-L-аспарагина) (ГТС-302). Для ГТС-301(10^{-5} – 10^{-8} М) и ГТС-302 (10^{-5} – 10^{-8} М) в экспериментах *in vitro* было показано наличие нейропротекторного эффекта.

Цель данного исследования состояла в изучении активации специфических нейтрофиновых Trk рецепторов под действием ГТС-301 и ГТС-302 методом Вестерн-блот анализа на культуре гиппокампальных клеток мыши линии HT-22.

Материалы и методы. Были использованы антитела к фосфорилированным формам pTrkA(Y490), pTrkB(Y515) и pTrkC(Y516). Выбор антител обусловлен литературными данными о роли фосфорилирования данных остатков тирозинов в активации пострецепторных сигнальных путей — PI3K/Akt и MEK/MAPK/Erk. В качестве контроля использовали антитела к нефосфорилированным TrkA, TrkB и TrkC. Пробы лизировали через 5, 15, 30, 60 и 180 мин после внесения положительного контроля — NT-3 (100 нг/мл, ~10^{-9} М) или ГТС-301 (10^{-6} М) или ГТС-302 (10^{-6} М). Временные интервалы выбраны на основании данных по фосфорилированию Trk дипептидными миметиками NGF и BDNF. Концентрации ГТС-301 и ГТС-302 были выбраны как наиболее активные на основе результатов изучения их нейропротекторной активности. Все манипуляции с клетками выполнялись в строго стерильных условиях. Клетки культивировали при температуре 37°C, 5 % CO_2 в среде ДМЕМ, содержащей 5 % FBS (фетальной бычьей сыворотки), 2 мМ L-глутамина.

Результаты и их обсуждение. Данные по активации рецептора TrkC, наиболее предпочтительного для NT-3, показывают, что ГТС-301 активирует этот рецептор через 15, 30 и 180 мин, а NT-3 через 5 и 15 мин, при этом через 15 мин наблюдается одинаковая выраженность эффекта миметика и полноразмерного нейротрофина. ГТС-302, как и полноразмерный NT-3, активирует TrkC через 15 мин после внесения и эта активация сохраняется как минимум до 180 мин. При изучении влияния ГТС-301 на TrkB было выявлено, что дипептид активирует его только в одной временной точке — через 180 мин, Активация TrkB рецепторов под действием ГТС-302 регистрировалась через 30 мин, и сохранялась до 180 мин после внесения, а в случае с NT-3 через 5, 15, 60 и 180 мин после внесения. При этом выраженность их эффектов оказалась ниже, чем в случае активации TrkC рецепторов. При оценке взаимодействия исследуемых веществ с TrkA нами было показано, что NT-3 активирует этот рецептор через 180 мин. Активация TrkA рецептора после внесения ГТС-301 или ГТС-302 отсутствовала во всех исследуемых временных точках.

Выводы. 1. ГТС-301 и ГТС-302 активируют более эффективно TrkC и, в меньшей степени, TrkB. 2. Спектр активации Trk рецепторов миметиками ГТС-301 и ГТС-302 в целом повторяют таковой для полноразмерного нейротрофина-3. 3. Полученная картина активации подвидов тирозинкиназных рецепторов для NT-3 соответствует литературным данным.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-10a

Современные подходы к вопросам контроля эффективности и безопасности фармакотерапии антиаритмическими препаратами на основе технологий мобильной медицины

Архипов В. В., Болсуновская Ю. Р., Манцеров К. Ю.

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. Москва, e-mail: arkhipov@expmed.ru

Актуальность. Последние достижения в области информационных компьютерных технологий, повышение их доступности и пользовательской активности населения, являются стимулами для развития мобильного здравоохранения и быстрого расширения его возможностей по предоставлению медицинских услуг, в том числе пациентам кардиологического профиля.

В связи с высокой востребованностью мобильных приложений для пациентов с сердечно — сосудистой патологией и ограничением доступа к ряду платформ и приложений из-за антироссийских санкций, особую актуальность представляет разработка отечественных программных продуктов для риск ориентированного подбора фармакотерапии при нарушениях ритма и проводимости, и проведения исследований реальной клинической практики.

Цель. Усовершенствовать методологические подходы к вопросам проведения клинических исследований антиаритмических препаратов (ААП) на основе технологий мобильного здравоохранения.

Задачи: 1. Оценить востребованность и возможности существующих приложений мобильного здравоохранения для сопровождения пациентов с нарушениями ритма и проводимости. 2. Провести поиск информации по использованию гаджетов и программ, имеющихся рынке мобильных приложений. 3. Разработать программное обеспечение для контроля эффективности и безопасности фармакотерапии ААП.

Материалы и методы. Анкетирование репрезентативной группы врачей по вопросам востребованности технологий мобильного здравоохранения.

Поиск информации и анализ больших баз данных о применении технологий мобильной медицины в кардиологии. Тестирование существующих мобильных приложений.

Результаты и их обсуждение. Проведено анкетирование 223 врачей кардиологов и клинических фармакологов по вопросам мобильного здравоохранения, анализ которого показал их высокую заинтересованность во внедрение технологий мобильной медицины в клиническую практику.

Произведена установка, оценка и сравнение функциональных возможностей 5 доступных в РФ приложений мобильной медицины для пациентов с нарушениями ритма и проводимости.

Предложен оригинальный алгоритм, на основе которого создана «Программа для проведения постмаркетинговых исследований ААП».

Получено свидетельство о регистрации прав интеллектуальной собственности (номер государственной регистрации 2021164963от 16.09.2021г.)

Выводы.

1. Имеется высокая востребованность в отечественных программных продуктах для сопровождения пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

2. Риск-ориентированный подбор фармакотерапии пациентам с нарушениями ритма и проводимости, основанный на технологиях мобильного здравоохранения, является перспективным направлением для повышения качества, эффективности и доступности медицинской помощи пациентам кардиологического профиля.

3. Разработанное на основе оригинального алгоритма мобильное приложение, позволяет усовершенствовать методологические подходы к вопросам проведения клинических (RWD/RWE) исследований ААП и способствует повышению уровня их доказательности.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-11

Регуляторы киназ — новое направление поиска средств для сохранения и регенерации бета-клеток поджелудочной железы при сахарном диабете

Бабков Д. А.[1], Клочков В. Г.[1], Захарьящева О. Ю.[1], Снигур Г. Л.[1], Лозинская Н. А.[2], Жуковская О. Н.[3], Штырлин Ю. Г.[4]

1Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Волгоград, e-mail: dababkov@volgmed.ru
[2]Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва
[3]Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону
[4]Казанский федеральный университет, г. Казань

Актуальность. Сахарный диабет 2 типа (СД2) и связанные с ним нарушения обмена веществ представляют собой серьезную проблему для здравоохранения. Наиболее актуальна идентификация соединений, направленных на снижение секреторной нагрузки на β-клетки, предотвращение их апоптоза и стимулирование пролиферации через регуляцию активности сигнальных путей.

Цель. Разработка системы мишень-ориентированного поиска регуляторов активности киназ, обладающих комплексными антидиабетогенными свойствами — снижающих периферическую исулинорезистентность и системное воспаление, стимулирующих пролиферацию β-клеток поджелудочной железы, нормализующих метаболизм глюкозы и липидов в условиях СД2, а также оценка их антидиабетических свойств.

Материалы и методы. Использовали геномные и протеомные базы данных OpenTargets, TargetMine, Pharos. Хемоинформатический анализ выполнен в пакете DataWarrior и базы данных ChEMBL, web-сервисов ADMETlab, ADMETsar, SwissADME, Pro-Tox II. Биохимический скрининг проводили с использованием платформы ADP-Glo™, люминесцентного, спектрофотометрического и флюориметрического анализа и рекомбинантных AMPK, GSK3B, PTP1B и GCK человека. Использованы модели сахарного диабета на нелинейных крысах, нелинейных мышах и мышах C57bl/6j с индукцией стрептозотоцином внутрибрюшинно, высокожировой диетой или их комбинацией. Исследовали показатели углеводного, жирового обмена, количество и пролиферацию β-клеток поджелудочной железы. Исследования были одобрены Региональным независимым этическим комитетом, регистрационный номер IRB0005839 IORG0004900 (OHRP), протоколы № 2090 – 2016 от 23 декабря 2016 г. и № 2021/042 от 29 апреля 2021 года.

Результаты и их обсуждение. В качестве валидированных инновационных антидиабетических мишеней были выбраны AMPK, GCK, GSK3B, PTP1B. Из коллекции около 2500 соединений были сформированы фокусированные скрининговые библиотеки с учетом лекарственного подобия, подстуктурных маркеров токсичности и фармакофорной схожести к описанным актиным соединениям. Процент успеха скрининга составил 19,8 %. Выявленные активные соединения валидированы на энзиматических и клеточных моделях. Показаны благоприятные расчетные параметры фармакокинетики и безопасности. На животных моделях СД показано плейотропное антидиабетическое действие (снижение инсулинорезистентности, массы тела, системного воспаления) выявленного микромолярного ингибитора PTP1B, активатора GCK и наномолярного ингибитора GSK3B.

Выводы. Разработана система выбора мишеней, виртуального и экспериментального скрининга, эффективно идентифицирующая антидиабетические соединения. Показана возможность плейотропного воздействия ингибиторов и активаторов сигнальных путей на патогенез СД2. Найдены лекарственные кандидаты, нормализующие углеводный и жировой обмен, уменьшаюшие системное воспаление и массу тела животных с экспериментальным СД2, а также стимулирующие образование новых β-клеток поджелудочной железы у мышей с СД1.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-11a

Влияние нейроглутама на репродуктивную функцию крыс самцов, подвергшихся хроническому воздействию алкогольной интоксикации или изоляционного стресса

Багметова В. В.[1], Бугаева Л. И.[1], Мальцев М. В.[1,2], Кузубов А. В.[1], Лаврова Е. Б.[1], Кузубова Е. А.[1]

[1]Волгоградский государственный медицинский университет, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, г. Волгоград, e-mail: vvbagmetova@gmail.com
[2]Волгоградский государственный университет, кафедра биологии и биоинжинерии, г. Волгоград, e-mail: m_maltsev_biolog@rambler.ru

Актуальность. Стресс длительной социальной изоляции и хроническая алкогольная интоксикация приводят к развитию психоневрологических нарушений, включая тревожно-депрессивные, а также нарушению репродуктивной функции, что указывает на актуальность изучения влияния нового средства с анксиолитическим, антидепрессантным и нейропротекторным действием нейроглутама на репродуктивную функцию крыс самцов, подвергшихся данным патологическим воздействиям.

Цель. Оценка влияния нейроглутама на репродуктивную функцию крыс самцов, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) или хроническому изоляционному стрессу (ХИС).

Материалы и методы. Исследование выполнено в соответствии с ГОСТ Р 33044–2014 и Директивой 2010/63/eu на 108 нелинейных крысах (180 – 220 г, 3,5 – 4 месяца) в 2 сериях экспериментов: в 1-й у опытных животных моделировали ХАИ — заменяли воду в поилках на 10 % раствор этанола, подслащенный сахарозой, во 2-й — моделировали ХИС — помещали самцов в клетки по 1 особи. Продолжительность ХАИ и ХИС — 2 месяца. В каждой серии экспериментов самцов разделяли на 3 группы (n = 12 в каждой): «контроль интактный», «контроль+ХАИ/ХИС», «нейроглутам+ХАИ/ХИС». Интактные животные содержались по 5 особей в клетке в стандартных условиях вивария при 12-часовом свето-темновом режиме, свободном доступе к воде и полнорационному комбикорму. По окончании ХАИ и ХИС крысам группы «нейроглутам+ХАИ/ХИС» вводили внутрижелудочно нейроглутам в воде очищенной (26 мг/кг) в течение 14 дней ежедневно 1-кратно. Животные групп «контроль+ХАИ/ХИС» получали внутрижелудочно воду очищенную в эквивалентном объеме. По окончании введения нейроглутама и воды опытным животным у половины самцов каждой из 3-х групп изучали половое поведение (использовали 36 интактных эстрирующих самок). После самцов декапитировали, из эпидидимисов извлекали семенную жидкость и изучали спермограмму. У второй половины самцов каждой группы оценивали фертильность по результатам спаривания с интактными самками.

Результаты и их обсуждение. ХАИ и ХИС угнетали половое поведение крыс самцов, что выражалось в статистически значимом увеличении латентного периода (ЛП) первого эмоционального подхода к самке, уменьшении количества и суммарного времени эмоциональных подходов, времени аногенитального обнюхивания самки, количества актов аллогруминга и садок с интромиссией по сравнению с показателями интактных самцов. Нейроглутам статистически значимо по отношению к показателям животных групп «контроль+ХАИ/ХИС» способствовал активации полового поведения у самцов, подвергшихся ХАИ или ХИС. У самцов групп «контроль + ХАИ/ХИС» количество неподвижных и патологических форм сперматозоидов было статистически значимо больше, а время их подвижности, кислотная и осмотическая резистентность меньше, чем у интактных животных и животных, получавших нейроглутам. Помимо этого, у самок, спаренных с самцами групп «контроль+ХАИ/ХИС» увеличивались пред- и постимплантационная гибель плодов, уменьшалось количество желтых тел беременности, мест имплантаций, живых и резорбированных плодов по сравнению с показателями у самок, спаренных с интактными самцами и получавшими нейроглутам.

Выводы. Нейроглутам оказывает протективное влияние на репродуктивную функцию крыс самцов, подвергшихся ХАИ и ХИС.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-12

Экосистема доказательств в отечественных публикациях для минимизации рисков неблагоприятных клинических событий у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), получающих пероральные антикоагулянты

Байбулатова Е. А.[1], Зиганшина Л. Е.[2,1], Зырянов С. К.[1]

[1]*ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва, e-mail: baybulatova-ea@rudn.ru*
[2]*ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва, e-mail: ziganshina-le@rudn.ru*

Актуальность. Наиболее опасным осложнением новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 является коагулопатия и, связанные с ней тромботические осложнения, частота которых колеблется по данным разных наблюдений от 8 до 27 %. Применение антикоагулянтов считают неотъемлемой частью лечения пациентов с COVID-19. Прямые ингибиторы тромбина и прямые ингибиторы фактора Ха рассматривают в качестве предпочтительных средств для антикоагулянтной терапии. В реальной клинической практике описаны случаи больших кровотечений, особенно у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Независимые факторы риска больших кровотечений включали наличие больших кровотечений в анамнезе, тяжесть COVID-19 и использование антикоагулянтов, что могло быть связано с плохими клиническими исходами, включая более высокую смертность.

Поэтому необходимо изучение практики применения пероральных антикоагулянтов в сопоставлении с результатами российских клинических испытаний, проведённых в период с 2020 по 2023 гг.

Цель. Провести анализ, критическую оценку и интерпретацию отечественных публикаций о результатах РКИ, систематических обзоров и клинических рекомендаций по лечению пациентов с COVID-19, получающих пероральные антикоагулянты, для минимизации риска неблагоприятных клинических событий.

Материалы и методы. Построение стратегии поиска информации в научной электронной библиотеке eLIBRARY. RU.

Поиск отечественных РКИ, РКИ с участием отечественных авторов, систематических обзоров, мета-анализов, клинических руководств по ключевым словам в базе данных eLIBRARY.RU.

Анализ результатов поиска с помощью оценочных инструментов CONSORT, AMSTAR и AGREE II.

Результаты и их обсуждение. Стратегия поиска в eLIBRARY. RU может быть представлена следующей формулой:

#1. SARS-CoV-2 или COVID-19 или новая коронавирусная инфекция

#2. Новые оральные антикоагулянты или НОАК или прямой* ингибитор* фактора Ха или ривароксабан или ксарелто или апиксабан или эликвис или эдоксабан или ликсиана или бетриксабан или прямой* ингибитор* тромбина или дабигатран* или прадакса или ксимелагатран

#3. #1 и #2

Поиске в eLIBRARY. RU выявил тысячи работ, в связи с возможностью визуализации не более 10 000 результатов поиска, мы разбили поиск по годам. В российских источниках преобладали публикации литературных обзоров. В 2021 и 2022 гг. было проведено наибольшее число клинических испытаний и 1 систематический обзор.

Выводы. Оценка и анализ качества отечественных РКИ, обзоров и клинических рекомендаций по применению пероральных антикоагулянтов у больных COVID-19 позволяет объективизировать и уточнить существующие представления об эффективности и безопасности пероральных антикоагулянтов у пациентов с коронавирусной инфекцией и высоким риском тромботических осложнений.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-12a

Аналоги кисспептина в фармакотерапии гипогонадизма

Байрамов А. А.[1,2], Шабанов П. Д.[1], Никитина И. Л.[2], Юхлина Ю. Н.[2], Зеленер А. О.[1]

[1]*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург*
[2]*ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. г. Санкт-Петербург, e-mail: alekber@mail.ru*

Актуальность заявляемого проекта обусловлена широкой распространенностью нарушений половой и репродуктивной функции. У мужчин среднего возраста без сопутствующей патологии распространенность гипогонадизма составляет 6 %, при ожирении и некомпенсированном сахарном диабете может превышать 50 % (Hall et al, 2008). На этапах развития организма — это может приводить к снижению фертильности, сексуальной дисфункции, нарушению метаболизма и когнитивной дисфункции, дисфункцию многих органов и систем и ухудшению качества жизни мужчины. Проводимые в последние годы в мире исследования показали важность кисспептиновой регуляции активности гонадной оси, а также установили прямое влияние этих пептидов на половые железы в отношении индукции стероидогенеза и потенциала фертильности (Seminara et al, 2003).

Цель. Поэтому исследования, направленных создание новых препаратов на основе нативной молекулы кисспептина-54 и оценка эффективности и безопасности применения его аналогов с разной молекулярной массой в эксперименте, представляет высокую актуальность и явилась целью нашего исследования.

Материалы и методы. У взрослых самцов крыс и у новорожденных детенышей крыс линии Вистар были созданы модели, соответственно гипер- и гипогонадотропного гипогонадизма с применением операции односторонней гонадэктомии. Для коррекции гипогонадизма применяли коротко-пептидные аналоги кисспептина, синтезированные в отделе нейрофармакологии имени С. В. Аничкова Института экспериментальной медицины (Санкт-Петербург). Препараты кисспептина вводили внутрибрюшинно в дозах 0,25, 0,5 и 1,0 мг/кг в течение 5 дней. Выведение из эксперимента и забор материала осуществляли на 3-й день после последней инъекции. Терапия гипогонадизма проводилась в сравнении с современными протоколами лечения данной патологии (с препаратами гонадотропинов и тестостерона) с оценкой их эффективности по данным общепринятых клинико-лабораторных исследований, а также определения показателей системы кисспептина и гонадной оси в стероид-зависимых биологических средах: мозг, кровь, гонады, мышцы. Определяли уровень гормонов гонадной оси и кисспептина в сыворотке крови, рецепторов AR и Kiss1R в крови и в гомогенатах гонад и мышц, иммуногистохимическое определение количества рецепторов AR и Kiss1R в гипоталамических ядрах мозга.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали сравнительно высокую эффективность коротко-пептидных аналогов кисспептина, как регулятора синтеза гонадотропинов и тестостерона на модели гипогонадотропного гипогонадизма. В проведенных исследованиях была показана значимость кисспептиновых механизмов KISS1/KISS1R в коррекции нейроэндокринных нарушений гонадной оси. Периферическое введение аналогов KISS1 приводило к значимому повышению гонадотропинов и тестостерона в плазме крови, повышению концентрации рецепторов AR и Kiss1R в тестикулах и в ядрах гипоталамуса. Модификация структуры пептида приводило к повышению его биодоступности и улучшению физико-химических свойств. Введение исследованных аналогов Kiss1 экспериментальным животным приводило к ожидаемому восстановлению андрогенных функций при гипогонадотропном гипогонадизме, что предполагает разработку принципиально новых технологий лечения на основе заместительной терапии кисспептинами.

Выводы. Таким образом, данные экспериментальных исследований показали высокий терапевтический потенциал аналогов кисспептина Kiss1, что дает возможность рекомендовать их в качестве потенциально наиболее эффективного метода лечения гипогонадизма и терапии патологий, связанных с нарушениями репродуктивной функции.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-13

Эффективность нового композитного препарата при экспериментальном Е2-дефицитном остеопорозе

Байрамов А. А.[1,2], Мамина Н. Ш. [2], Лисовский Д. А. [2], Шабанов П. Д. [2]

[1]*ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России*
[2]*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» г. Санкт-Петербург, e-mail: alekber@mail.ru*

Актуальность. По данным ВОЗ, остеопороз (ОП) в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний среди населения (NOF, 2011) Женщины в постменопаузальный период наиболее уязвимы и чаще подвержены заболеванию остеопорозом по сравнению с мужчинами — 80 % из всех пациентов с ОП составляют женщины.

Цель. Новым подходом в профилактике и лечении сенильного и постменопаузального остеопороза может являться применение в лекарственной терапии препаратов на основе комплекса солей янтарной кислоты, потенциально влияющей на усвоение макро- и микроэлементов костной тканью, на биотрансформации витамина Д3 и повышающей биодоступность его активных форм в организме (Vasilieva A. A., et al, Байрамов А. А. и др., 2018).

Материалы и методы. В эксперимент использовали 32 половозрелых самки крыс линии Wistar, в возрасте 8 – 10 месяцев, которым была выполнена операция двусторонней овариоэктомии с последующим двукратным введением преднизолона из расчета 25 мг/кг для усугубления явлений E_2-дефицитного остеопороза. Для оценки развития остеопороза, и эффективности терапии использовали метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Весовые характеристики и содержание Са и других макро- и микроэлементов измеряли методом атомно-адсорбционной спектроскопии. Терапию остеопороза проводили новым композитным препаратом на основе кислых солей янтарной кислоты (Патент РФ № 2582973 от 10.03.2015 г. «Антиостеопорозное средство». Авторы: Байрамов А. А., Шабанов П. Д. и др.). Длительность терапии составила 20 дней. Препаратом сравнения являлся кальцемин (ФРГ).

Результаты и их обсуждение. Полученные данные показали специфическую антиостеопорозную активность композитного препарата, а именно значительный рост минерального компонента, основных макроэлементов в костной ткани и существенное увеличение органического компонента, суммарного коллагена в костной ткани. Данные реннтгенденситометрии, элементного анализа, весовых характеристик и зольности показывает, что препарат способствует наращиванию не только массы минерального кальция, но и кальция, связанного с органическими компонентами. Рост содержания кальция в костной ткани происходит более плавно по сравнению с препаратом сравнения. Отмечали достоверный рост синтеза коллагена (>18,0 %), определяемого по содержанию оксипролина в гомогенате костной ткани.

Выводы. Таким образом, полученные данные дают основание считать, что новый композитный препарат и разрабатываемая технология лечения остеопороза на его основе может оказаться более эффективной, чем принятые в настоящее время схемы, которые связаны с перегрузкой организма кальцием, и довольно резким возрастанием минерализации костной ткани, и, следовательно, увеличением хрупкости и ломкости костей.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-13a

Коррекция диабетических осложнений производными ГАМК и альфа-пирролидона

Бакулин Д. А., Тюренков И. Н., Смирнов А. В., Снигур Г. Л., Борисов А. В., Великородная Ю. И., Абросимова Е. Е., Бисинбекова А. И., Сурин С. С., Кавалерова Д. А.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр инновационных лекарственных средств, г. Волгоград, e-mail: mbfdoc@gmail.com

Актуальность. Сахарный диабет (СД) является ведущей причиной преждевременной смертности и инвалидизации во всем мире. Количество зарегистрированных в России пациентов с СД на начало 2021 г. составляло почти 4,8 млн человек, при этом в мире в 2021 г. по оценкам IDF эта цифра превысила 536 млн человек. Рекомендации по лечению СД указывают на целесообразность использования рациональных комбинаций и современных средств для замедления прогрессирования заболевания и профилактики его сосудистых осложнений. С этой позиции привлекают внимание производные ГАМК, которые по литературным данным могут способствовать улучшению функционального состояния органов и тканей, которые при СД являются органами-мишенями заболевания. Это делает целесообразным продолжить поиск средств для профилактики диабетических осложнений среди новых производных линейной ГАМК и циклической ГАМК (производные альфа-пирролидона), которые будут обладать бóльшим терапевтическим потенциалом в отношении формирования диабетических осложнений.

Цель. Оценить способность производных линейной ГАМК и альфа-пирролидона снижать выраженность диабетических осложнений.

Материалы и методы. Исследование выполнено с использованием беспородных крыс-самцов со стрептозотоцин-индуцированным СД. С целью формирования осложнений использовалась длительная гипергликемия (6 мес.), рекомендованная для изучения отдаленных последствий СД. Далее формировали экспериментальные группы и в течение 30 дней и перорально вводили производные линейной и циклической ГАМК (соответственно соединения РГПУ-260 и РГПУ-138). После лечения у животных фиксировали выраженность неврологического дефицита (когнитивную и моторную функции) и эндотелий-зависимую вазодилатацию (пробы с ацетилхолином) и антитромботическую функцию эндотелия сосудов (при аппликации $FeCl_3$), а также оценивали функциональные резервы сердца (с применением нагрузочных проб) и функциональное состояние почек (уровень микропротеинурии и концентрацию креатинина в сыворотке). После эвтаназии производился забор данных органов для дальнейшего морфологического исследования.

Результаты и их обсуждение. У животных контрольной группы без лечения было отмечено, что длительный стрептозотоцин-индуцированный СД приводит к формированию значительных нарушений вазодилатирующей и антитромботической функции эндотелия, снижению функциональных резервов сердца, выраженным нарушениям функции почек, а также нарушению сенсорно-моторных и когнитивных функций ГМ. После курсового лечения соединениями РГПУ-260 и РГПУ-138 отмечали меньшие, чем в группе контроля неврологические (когнитивные и сенсорно-моторные) расстройства, фиксировали улучшение вазодилатирующей и антитромботической функции эндотелия, повышение функциональных резервов сердца, а также улучшение экскреторной и фильтрационной функций почек. Выявленное улучшение функционального состояния органов-мишеней СД на фоне лечения сопровождалось положительными структурными изменениями, отмеченными в ходе морфологического исследования.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном терапевтическом потенциале производных линейной ГАМК и альфа-пирролидона при СД, а также перспективе создания на их основе средств профилактики диабетических осложнений.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (проект № 21-15-00192).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-13b

К механизму антиаритмического действия N^1–(2,3,4-триметоксибензил)-N^2–{2-[(2, 3, 4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина

Барчуков В. В.[1], Зинченко В. П.[2], Цорин И. Б.[1], Теплов И. Ю.[2], Столярук В. Н.[1], Вититнова М. Б.[1], Мокров Г. В.[1], Крыжановский С. А.[1]

[1]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: barchukov.pharm@yandex.ru*
[2]*ФГБУН «Институт биофизики клетки Российской академии наук» (ИБК РАН), г. Пущино, e-mail: vpz@mail.ru*

Актуальность. Известно, что злокачественные нарушения сердечного ритма являются одним из наиболее грозных осложнений ишемической болезни сердца, поскольку случаи внезап-

ной смерти составляют около 70 % от числа всех умерших от этой патологии [Мазур Н. А., 1992]. Естественно, что поиск оригинальных антиаритмиков представляется актуальной задачей.

Цель. Изучение в экспериментах *in vitro* электрофизиологических механизмов, лежащих в основе антиаритмического действия соединение (N^1-(2,3,4-триметокси)-N^2-{2-[(2, 3, 4-триметоксибензил)амино] этил}-1,2-этан-диамина (шифр АЛМ-802).

Материалы и методы. В работе использовали смешанную нейроглиальную культуру клеток гиппокампа, выделенную из мозга новорожденных (P1-3) крыс линии Вистар. Для анализа изменений мембранного потенциала и ионных токов в работе применяли электрофизиологический метод (пэтч-кламп) в конфигурации whole cell. Исследования проводились на УНУ «Флуоресцентная станция Axio Observer Z1» со встроенным микроинкубатором, электрофизиологической установкой «patch clamp», оснащенной высокоскоростной камерой Hamamatsu ORCA-Flas». Раствор для патч-пипетки, содержал (в мМ) 5 KCl, 130 К-глюконат, 1 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 0,25 EGTA, 4 HEPES, 2 Na_2-АТФ, 0,3 Mg-АТФ, 0,3 Na-GTP, 10 Na_2-фосфокреатин (305 – 310 mOsm, pH 7.2). Внеклеточный р-р Хэнкса (HBSS), использованный для всех записей содержал (в мМ): 156 NaCl, 3 KCl, 2 $MgSO_4$, 1,25 KH_2PO4, 1,4 $CaCl_2$, 10 глюкозы и 10 HEPES, pH 7,35, при температуре 25 – 28 °С. Статистическую значимость различий концентраций полумаксимального ингибирования (IC_{50}) соединения АЛМ-802 для Na^+- и K^+-каналов определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Полученные результаты представляли в виде средних арифметических и их стандартных ошибок.

Результаты и их обсуждение. Показано, что аппликации в экспериментальную камеру раствора Хэнкса, содержащего 69,8 μМ соединения АЛМ-802 (данная концентрация эквивалентна эффективной дозе соединения АЛМ-802, определенной в экспериментах *in vivo* — 2 мг/кг, в/в), происходит уменьшение амплитуды и частоты потенциалов действия, что может говорить об ингибировании соединением трансмембранных потенциалзависимых K^+- и Na^+-каналов. Для оценки влияния соединения АЛМ-802 на трансмембранные потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы, были произведены аналогичные эксперименты в присутствии во внеклеточном растворе тетродотоксина в концентрации 100 нМ. Показано, что соединение АЛМ-802 не влияет на активность трансмембранных потенциалзависимых Ca^{2+}-каналов. Далее была произведена серия экспериментов для количественной оценки зависимости Na^+- и K^+-токов от концентрации соединения АЛМ-802. Для исключения искажения значений токовых ответов взаимодействием Na^+- и K^+-токов, для каждого канала эксперименты производились отдельно. Как следует из полученных данных, соединение АЛМ-802 блокирует трансмембранные потенциалзависимые Na^+- и K^+-каналы. Так как IC_{50} для Na^+-каналов значительно больше, чем для K^+-каналов (94 ± 4 μМ и 67 ± 3 μМ, соответственно), то можно полагать, что соединение АЛМ-802 имеет большее сродство к трансмембранным потенциалзависимым K^+-каналам.

Выводы. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что антиаритмическая активность соединения АЛМ-802 во многом связана с его способностью блокировать трансмембранные потенциалзависимые Na^+- и в большей степени K^+-каналы, что позволяет говорить, что соединение АЛМ-802 сочетает в себе свойства антиаритмических лекарственных средства I и III классов по классификации Vaughan Williams.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-14

Поиск кардиотропных средств в ряду бис-(алкоксифенилметил) алкандиаминов

Барчукова Е. И., Амяга А. О., Воробьева Т. Ю., Мокров Г. В., Цорин И. Б., Крыжановский С. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.в. Закусова», г. Москва, e-mail: b.len@list.ru

Актуальность. В Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место по смертности населения. Так, в 2020 г. 45 % умерли от ССЗ. Среди ССЗ второе место по смертности занимает ИБС. В РФ от ИБС страдает 9 млн. человек. В связи с изложенным, поиск и изучение лекарственных средств для лечения больных ИБС во всех ее проявлениях является актуальной задачей фармакологии. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» в ряду бис-(алкоксифенилметил)алкантриаминов были найдены активные соединения, обладающие значительными антиаритмическими и противоишемическими эффектами. Представляло несомненный интерес продолжить поиск активных кардиотропных соединений в ряду бис-(алкоксифенилметил)алкандиаминов.

Цель. Скрининг новых кардиотропных средств в ряду бис-(алкоксифенилметил)алкандиаминов.

Материалы и методы. Проводили скрининг в ряду из 11 производных бис-(алкоксифенилметил)алкандиамина. Показатели токсичности соединений определяли в опытах на белых беспородных мышах самцах массой 20 – 22 г. LD_{16}, LD_{50}, LD_{84} рассчитывали по Финни. Влияние веществ на нарушения ритма, вызываемые аконитином (25–40 мкг/кг в/в), изучали на наркотизированных (уретан 1300 мг/кг в/б) беспородных белых крысах самцах массой 180 – 200 г. Изучаемые вещества в дозах 1/50 LD_{50} вводили в/в за 2 мин до введения аконитина. ЭКГ регистрировали в течение 20 мин после введения аконитина с помощью компьютерного электрокардиографа «Поли-Спектр» 8/В. Критерием антиаритмического действия являлось отсутствие политопной экстрасистолии по крайней мере в течение первых 10 мин. Хлоридкальциевую модель нарушений ритма сердца воспроизводили на наркотизированных (уретан 1300 мг/кг в/б) белых крысах самцах массой 230 – 250 г. Изучаемые вещества вводили в/в за 2 мин до введения 10 %-ного р-ра $CaCl_2$ (150 – 200 мг/кг в/в). Критерием антиаритмического действия служило предотвращение возникновения фибрилляций желудочков (ФЖ). Реперфузионные аритмии вызывали 7-минутной окклюзией и последующей 5-минутной реперфузией коронарной артерии у наркотизированных (хлоралгидрат 350 мг/кг в/б) беспородных белых крыс самцов в условиях ИВЛ и открытой грудной клетки. Изучаемые соединения вводили после 2 мин ишемии. Подсчитывали количество крыс с желудочковыми тахикардиями и ФЖ. Противоишемическое действие соединений изучали на модели субэндокардиальной ишемии, которую вызывали у наркотизированных (уретан 1300 мг/кг в/б) беспородных белых крыс самцов с помощью изопротеренола (20 мкг/кг/мин в/в). Изучаемые вещества вводили за 2 мин начала инфузии изопротеренола. О тяжести ишемии судили по величине депрессии сегмента ST во II стандартном отведении ЭКГ через 5 мин инфузии. Во всех контрольных сериях экспериментов животным вводили эквивалентные объемы физиологического раствора.

Результаты и их обсуждение. LD_{50} изучаемых соединений колебались в интервале 85 – 283 мг/кг, т.е. вещества являются умеренно или малотоксичными. В результате скрининга, проведенного на аконитиновой модели нарушений ритма сердца, было выявлено 8 активных веществ. На модели нарушений ритма, вызываемых $CaCl_2$, были эффективны 7 веществ из 11. Однако на модели реперфузионных нарушений ритма действовали только 3 вещества. На модели субэндокардиальной ишемии 10 веществ из 11 статистически значимо уменьшали депрессию сегмента ST на ЭКГ. Из 11 веществ на всех 4 моделях были эффективны только 3 соединения.

Выводы. Таким образом, из 11 изученных соединений наиболее эффективными являются вещества под шифрами: АЛМ-866, АЛМ-870, АЛМ-872. Для дальнейшего изучения выбрано соединение АЛМ-872, поскольку оно наименее токсично.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-14a

Генотипирование коморбидных пациентов, страдающих артериальной гипертонией и хроническим болевым синдромом

Батищева Г. А., Карташова Э. Ш., Котельникова Т. Е., Гончарова Н. Ю.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, email: mail@vrngmu.ru

Актуальность. Сочетание у пациента артериальной гипертензии и болевого синдрома обуславливает необходимость комбинированной терапии. Антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) и НПВП подвергаются биотрансформации с помощью изоферментов цитохрома P450. Лозартан на 50 – 70 % метаболизируется, образуя активный метаболит и 5 неактивных мета-

болитов. Мелоксикам подвергается биотрансформации в печени с образованием 4-х неактивных метаболитов. На эффективность фармакотерапии может влиять полиморфизм генов, кодирующих ферменты биотрансформации. Предположительно, что у лиц с медленным метаболическим статусом («медленные метаболизаторы») и быстрым метаболическим статусом («быстрые метаболизаторы») результат от проводимой терапии может различаться, что определяет индивидуальный ответ.

Целью исследования было определение вариабельности ответа на терапию артериальной гипертензии и болевого синдрома у пациентов с дорсопатиями с учетом генетических особенностей.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 86 пациентов обоего пола. У всех пациентов процесс выделения ДНК из цельной крови проводился с использованием реагентов «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» с последующей полимеразной цепной реакции. В исследовании определяли частоту носительства аллельных вариантов CYP2C9. Клинические проявления болевого синдрома оценивали по визуально аналоговой шкале (ВАШ). Контроль антигипертензивной терапии включал выполнение СМАД до начала приема препаратов и черед 12 недель терапии.

Результаты и их обсуждение. Генетический полиморфизм проявился вариантными аллелями со сниженной активностью (CYP 2C9*2 и CYP 2C9*3), частота которых составила: гомозиготных носителей CYP 2C9*2/2 — 1,2 %, гетерозиготных носителей CYP 2C9*1/2 — 18 %, гетерозиготных носителей CYP 2C9*1/3 — 11,6 %.

Величина ВАШ через 12 дней фармакотерапии имела тенденцию к уменьшению, более выраженное у пациентов с «медленным» метаболическим статусом — ВАШ = 5,2 (3,0; 7,4) баллов при поступлении и при выписке ВАШ=2,1 (10; 3,3) баллов, по сравнению с пациентами 2C9*1/1, у которых происходило уменьшение ВАШ с 4,7 (6,8; 4,3) баллов до 2,7 (2,4; 3,0) баллов.

Для пациентов «медленных» метаболизаторов динамика снижения среднего Ад была более значительной для САД на 12,1 ± 1,3 мм рт ст и ДАД — на 0,5 ± 0,4 мм рт ст, в сравнении с пациентами из группы «нормальных» метаболизаторов, у которых уменьшение САД на 8 ± 1,2 мм рт ст и ДАД — на 3,4 ± 0,9 мм рт ст.

Выводы. Для коморбидных пациентов, принимающих лозартан и мелоксикам, важно учитывать полиморфизм гена CYP 2C9 для оценки индивидуального ответа и прогноза эффективности приема препаратов.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-15

Изучение уровней аутоантител (IgG) к нейрорецепторам в сыворотке крови при хроническом введении нейролептиков (экспериментально-клиническое параллели)

Батурин В. А., Батурина М. В., Бейер Э. В., Боев О. И.

Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ставрополь, e-mail: postmaster@stgmu.ru

Актуальность. Несмотря на очевидные успехи в создании новых нейролептических средств и изучении механизма их специфической активности, по прежнему актуальным остается поиск новых подходов к пониманию антипсихотического действия этих препаратов.

Цель. Изучить в эксперименте у лабораторных крыс изменение уровней аутоантител к NMDA (NR1, NR2A, NR2B субъединицы) и дофаминовым рецепторам (DR1 и DR2), а также к дофамину и белку S100B. Оценить уровни этих же ААТ в крови у больных шизофренией, получающих нейролептическую терапию.

Материал и методы. Опыты были выполнены на 60 крысах самцах линии Wistar массой тела 250 – 300 г. Крысам в течение 30 дней ежедневно внутрибрюшинно вводили: контрольная (первая) группа — физиологический раствор, вторая — L-ДОФА в дозе 25 мг/кг, третья — амантадин в дозе 5 мг/кг. Четвертой группе совместно вводились L-ДОФА (25 мг/кг) и галоперидол в дозе 0,5 мг/кг, пятой — амантадин (5 мг/кг) и галоперидол (0,5 мг/кг). По завершению введения лекарственных средств через 3 суток у животных забирали венозную кровь, из которой получали сыворотку и определяли содержание ААТ (IgG).

В клинической части исследования было обследовано 119 больных шизофренией, параноидный тип. Все пациенты получали антипсихотическую терапию, согласно клиническим рекомендациям. При проведении текущего обследования больных, у них забирали венозную кровь, выделяли сыворотку и определяли в ней содержание ААТ к нейрорецепторам.

Определение уровней ААТ в сыворотке крови животных и больных проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. Определяли ААТ к белку S100B, которые могут характеризовать эксайтотоксичность и повреждение головного мозга. Оценивали уровни ААТ к дофамину и к NMDA рецепторам (субъединицы NR1 и NR2A), дофаминовым рецепторам первого и второго типов (DR1 и DR2). При проведении исследования учитывались принятые этические нормы обследования больных и работы с лабораторными животными.

Результаты и их обсуждение. Уровень ААТ к белку S100B не изменялся при хроническом введении L-ДОФА и амантадина, а также амантадина и галоперидола. Однако он достоверно увеличивался при совместном использовании L-ДОФА и нейролептика (p = 0,0056). При введении L-ДОФА и амантадина выявлено повышение уровней ААТ к нейрорецепторам NR1, NR2A, DR1, DR2 и к дофамину. При сочетанном использовании L-ДОФА и амантадина с галоперидолом определялось еще большее повышение уровней ААТ, особенно к дофамину, NR2A и DR1. У крыс, получавших L-DOPA, при корреляционном анализе выявлялась связь между содержанием в сыворотке ААТ к белку S100B с уровнем ААТ к NR2A и к дофамину. При сочетании с галоперидолом корреляция ААТ к белку S100B с другими ААТ устранялась. При использовании амантадина установлена связь ААТ к белку S100B с содержанием ААТ к NR2A, DR1 и дофамину. При сочетании с галоперидолом выявлены связи ААТ к белку S100B с ААТ к NR1, NR2A и дофамину.

Повышение содержания ААТ к белку S100B было выявлено у 63,4 % больных. Повышенные уровни ААТ к NMDA рецепторам, DR2 и дофамину обнаруживались у 74 – 87 % больных. Корреляционный анализ выявил сильную связь между содержанием ААТ к белку S100B и уровнями ААТ к NR2A (r = 0,929; p < 0,05) и ААТ к дофамину (r = 0,908; p < 0,05).

Выводы. Моделирование у крыс гипердофаминергии и применение нейролептика галоперидола формирует сходный с больными шизофренией аутоиммунный профиль в отношении NMDA, дофамина и дофаминовых рецепторов. Возможно, что такой экспериментальный подход может быть использован для выявления нейротоксичности вновь создаваемых антипсихотических средств.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-15a

Дефицит магния и поражение аорты при терапии фторхинолонами

Бахтин В. М.[1,2], Изможерова Н. В.[1,2], Зайцев Д. В.[3], Мухлынина Е. А.[4]

[1]*ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, e-mail: bakhtin.v95@mail.ru*
[2]*ИВТЭ УрО РАН, г. Екатеринбург*
[3]*ФГБОУ ВО «УГГУ», г. Екатеринбург*
[4]*ИИФ УрО РАН, г. Екатеринбург*

Актуальность. Фторхинолоны (ФХ) — антибактериальные средства, применение которых сопряжено с рисками поражения соединительнотканных структур, в т.ч. аорты. Вероятным механизмом развития аортопатий является нарушение обмена магния в стенке сосуда ввиду способности ФХ к образованию комплексных соединений. Актуально изучение свойств левофлоксацина как часто используемого ФХ.

Цель — оценка влияния оротата магния на механическую прочность и гистологические особенности аорты лабораторных кроликов, получающих левофлоксацин.

Материалы и методы. Работа выполнена на 30 лабораторных кроликах, разделённых на 3 группы: 10 контрольных животных; 10 получавших левофлоксацин 150 мг/кг/сутки, 10 получавших левофлоксацин 150 мг/кг/сутки и оротат магния 140 мг/кг/сутки. Препараты вводились 14 дней, после чего животные выводились из эксперимента, выполнялась аутопсия. Образец нисходящей грудной аорты подвергался механическому испытанию на одноосное растяжение на разрывной машине Shimadzu AG-X 50kN. Образец восходящей грудной аорты фик-

сировался в 10 % нейтральном формалине; гистологические препараты окрашивались гематоксилином/эозином и по Вейгерту для выявления эластических волокон. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Обработка проводилась с помощью дисперсионного анализа, критериев Тьюки и χ^2 Пирсона.

Результаты и их обсуждение. В ходе механического испытания измерялись предел прочности образцов, максимальная деформация, модуль упругости и работа разрушения. Характер ответа ткани на растяжение (упругий/неупругий) оценивался по форме деформационной кривой. Обнаружено различие предела прочности нисходящей аорты кроликов трёх групп (ANOVA, $p = 0{,}047$). Предел прочности аорты животных, получающих левофлоксацин и оротат магния, был выше по сравнению с группой монотерапии левофлоксацином: 7,8 ± 3,2 Н против 4,8 ± 1,7 Н (критерий Тьюки, $p = 0{,}041$); значение для контрольной группы составило 6,8 ± 2,6 Н. Другие параметры прочности статистически значимо не различались.

Упругое поведение в ходе механического испытания демонстрировали 8 из 10 образцов нисходящей аорты контрольных кроликов, 8 из 10 получавших левофлоксацин + магния оротат и 3 из 10 получавших монотерапию левофлоксацином ($\chi^2 = 7{,}18$, 2 с.с., $p = 0{,}028$).

В ходе гистологического исследования восходящей аорты обнаружены фокусы умеренной фрагментации эластических волокон промежуточной оболочки в 5 из 10 образцов группы монотерапии левофлоксацином, в 1 из 10 образцов группы комбинированного применения левофлоксацина и магния оротата и ни у одного контрольного животного ($\chi^2 = 8{,}75$, 2 с.с., $p = 0{,}013$).

Обнаруженная гистологическая находка подтверждает способность левофлоксацина вызывать дезорганизацию эластических структур промежуточной оболочки аорты. Физиологически это выражается снижением прочности аорты и её сопротивляемости нагрузкам, что было показано в ходе испытания на растяжение. Применение оротата магния позволяет снизить наблюдаемые повреждения, что подтверждает предположения о роли дефицита магния в патогенезе повреждения аорты при терапии фторхинолонами.

Выводы. Оротат магния в дозе 140 мг/кг/сутки предотвращает повреждение грудной аорты кроликов, получающих левофлоксацин в дозе 150 мг/кг/сутки.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-16

Точечная мутация в рианодиновом рецепторе типа 2 улучшает фенотип мышиной модели болезни Альцгеймера за счет активации нейрональной аутофагии

Безпрозванный И. Б.[1,2]

[1]*Юго-Западный Медицинский Центр Университета Штата Техасс, Даллас, Техас, США*

[2]*Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mnlabspb@gmail.com*

Цель. Хорошо известно, что рианодиновые рецепторы (RyanR) сверхактивны при болезни Альцгеймера (БА), и было высказано предположение, что ингибирование RyanR потенциально полезно для лечения БА. Однако точный механизм, ответственный за положительные эффекты ингибирования RyanR в моделях AD, изучен недостаточно. Чтобы решить этот вопрос, в настоящем исследовании мы изучили потенциальную связь между базальной активностью RyanR и аутофагией в нейронах.

Материалы и методы. В наших исследованиях мы воспользовались преимуществом мышиной модели RyanR2-EQ с точечной генетической мутацией (E4872Q), в которой базальная активность RyanR2 снижена из-за укороченного времени открытия ионных каналов. Мы также использовали различные фармакологические ингибиторы кальциевой сигнализации. Эксперименты проводили с первичными культурами нейронов гиппокампа и на уровне целых животных. Мы использовали мышей APPKI и APPPS1 в качестве моделей БА.

Результаты и обсуждение. Известно, что аутофагия регулируется сигналами внутриклеточного кальция, и наши результаты (Zhang at al (2023) J Neuroscience, vol. 43, pp. 1441 – 1454; doi: 10.1523/JNEUROSCI.1820-22.2022) показали, что базальная активность RyanR2 в нейронах гиппокампа ингибирует аутофагию посредством активации кальциневрина (CaN) и, как следствие, ингибирования пути AMPK-ULK1. Таким образом, мы предположили, что повышенная базальная активность RyanR2 при БА может приводить к ингибированию аутофагии нейронов и накоплению β-амилоида. Мы обнаружили, что скрещивание мышей EQ с мышами с моделями БА APPKI и APPPS1 восстанавливало накопление амилоида и нарушение LTP у этих мышей.

Выводы. Наши результаты показали, что сниженная базальная активность каналов RyanR2-EQ растормаживает аутофагический путь и приводит к увеличению очищения амилоида из мозга в этих моделях. Эти данные могут объяснить, почему фармакологическое ингибирование RyanR приводит к положительным эффектам в различных моделях БА, а также могут предоставить дополнительные мишени для терапевтического вмешательства при БА (Hua Zhang and Ilya Bezprozvanny (2023). Life, vol 13, 1187; doi: 10.3390/life13051187).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-16a

Автоматизированная программа для проведения фармакоэкономического анализа химиотерапии мелкоклеточного рака легкого

Бережнова Т. А., Лунёва Е. А.

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, г. Воронеж, e-mail: mail@vrngmu.ru

Актуальность разработки данной программы является то, что на сегодняшний день отсутствует автоматизированная программа для фармакоэкономического анализа, которая позволит оценить эффективность фармакотерапии при различной степени тяжести мелкоклеточного рака легкого. По заболеваемости онкопатологией, рак легкого занимает 1-е место среди других злокачественных опухолей у мужчин в России. Проведение фармакоэкономической оценки химиотерапии мелкоклеточного рака легкого является актуальным направлением, поскольку это наиболее распространенная форма рака легких, охватывающая четверть зафиксированных случаев болезни.

Целью разработки автоматизированной программы является оптимизация учета историй болезни пациентов с мелкоклеточным раком легкого для проведения фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» для оценки экономической эффективности химиотерапии исследуемой патологии.

Материалы и методы. Современные компьютерные алгоритмы обработки данных позволяют оптимизировать учет историй болезни пациентов с мелкоклеточным раком легкого для проведения фармакоэкономического анализа. Для реализации этой задачи разработана программа ЭВМ (№ 2023611048 от 16.01.2023), реализующая фармакоэкономический анализ химиотерапии пациентов с мелкоклеточным раком лёгкого различной степени тяжести в онкологических диспансерах. Технические требования разработанной программы: наличие среды Microsoft Visual Studio Community 2022, установленной платформы NET 6.0 и Microsoft Access Database Engine 2010. В массив исходных данных включено большинство параметров, характеризующих состояние пациента, что свидетельствует о высокой специфичности разработанной автоматизированной программы. Автоматизированный модуль выполняет автоматический расчет стоимости терапии для конкретного пациента, что в последующем будет учитываться в фармакоэкономическом анализе.

Результаты и их обсуждение. Алгоритм обработки и консолидации информации результатов поиска в базе данных позволяет выполнить выборку пациентов, удовлетворяющих заданным критериям поиска. Пациенты, совпадающие по критериям (пол, возраст, стадия, продолжительность курения), попадают в одну группу, затем формируется таблица по группам пациентов, получавших одну схему. Сравнивается разница стоимости двух и более альтернативных методов лечения, а также различий в их клинической эффективности, т.е. к различиям в стоимости прибавляется оценка в различиях эффективности. Для проведения фармакоэкономического анализа для группы пациентов рассчитывается среднее количество месяцев дожития и средняя стоимость лечения. Затем проводится анализ «затраты-эффективность» химиотерапии мелкоклеточ-

ного рака легкого, так как пациенты, получающие разные схемы, имеют различную выживаемость после нее. Таким образом, по значению прямых медицинских затрат и количеству прожитых месяцев, вычисляется стоимость 1-го месяца жизни одной группы относительно другой. Вычисленная относительная стоимость 1-го месяца жизни позволяет оценить экономическую эффективность фармакотерапии у пациентов с мелкоклеточным раком лёгкого.

Выводы. Автоматизированная программа позволяет проводить учет пациентов с мелкоклеточным раком легкого для оценки экономических затрат для проведения химиотерапии данной патологии. Разработанный программный модуль позволяет обеспечить повышение качества медицинской помощи при существующем уровне затрат на лекарственные препараты.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-17

Влияние новых дериватов цианотиоацетамида на биохимические и морфометрические показатели при алиментарной и дексаметазоновой нагрузке

Бибик Е. Ю.[1], Кетова Е. С.[2], Батищева Г. А.[2], Кривоколыско С. Г.[1,3]

[1]*ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», г. Луганск, e-mail: helen_bibik@mail.ru.*
[2]*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, 394036, г. Воронеж*
[3]*НИЛ «ХимЭкс» ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля», г. Луганск*

Актуальность. Нарушения углеводного и липидного обмена в настоящее время имеют значительную распространенность в популяции, что еще более усугубилось в период пандемии новой коронавирусной инфекции, вызвавшей частое назначение глюкокортикоидов. Производные цианотиоацетамида являются перпективными для поиска новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств для фармакологической коррекции метаболических нарушений. Серия предварительных опытов осуществлялась in silico с использованием комплекса программ Swiss Target Prediction. 340 новых оригинальных образцов прошли виртуальный биоскрининг, в результате были отобраны соединения с лабораторными шифрами **AZ-383, AZ-257, AZ-020** с потенциальным гипогликемическим, гиполипидемическим действием, гепатопротекторной, мембранопротекторной активностью, а также способностью влиять на аппетит и массу тела.

Цель — оценка динамики биохимических и морфометрических показателей крыс линии Wistar после длительного потребления пальмового масла и приема глюкокортикоидов с последующей фармакологической коррекцией метаболических нарушений новыми производными цианотиоацетамида.

Материалы и методы. Эксперимент реализован на 72 половозрелых крысах линии Wistar, средняя масса которых составила 234,9 ± 5 г. У животных контрольной группы № 1 было моделировано алиментарное ожирение путем использования дополнения суточного рациона пальмовым маслом из расчета 30 г/кг массы тела в течение 8 недель. Крысам контрольной группы № 2 воссоздан стероидный диабет при внутрибрюшинном введении дексаметазона 0,125 мг/кг массы тела в течение 13 дней. Животным контрольной группы № 3 на фоне высокожирового питания был смоделирован стероидный сахарный диабет.

Фармакокоррекция вызванных метаболических нарушений осуществлялась в течение 14 суток. В группе сравнения № 1 использовался метформин из расчета 300 мг/кг массы тела, в группе сравнения № 2 — вилдаглиптин по 8 мг/кг массы тела животных пероральным путем. Фармакокоррекция в опытных группах осуществлялась соединениями с шифрами **AZ-383, AZ-257, AZ-020** соответственно в дозе 1 мг/кг массы тела ежедневно. При выводе животных производился забор крови для последующего определения уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, АЛТ, АСТ, общего билирубина. Животным проводилось гистоморфометрическое изучение печени.

Результаты и их обсуждение. На этапе фармакологической коррекции максимально выраженное гипогликемическое действие проявило соединение с лабораторным шифром **AZ-383**, в группе его применения значение глюкозы достигало уровня, определяемого у интактных животных. У всех изучаемых производных альфа-цианотиоацетамида отмечена гепатопротекторная активность, которая проявлялась снижением АЛТ, АСТ, общего билирубина под воздействием соединений с лабораторными шифрами **AZ-383, AZ-257** и **AZ-020**. Кроме того, новые соединения обладали гиполипидемическим действием, обеспечивая уровень общего холестерина и триглицеридов к аналогичным значениям таковых в интактной группе. Указанные соединения оказались также способны нивелировать зафиксированные на срезах печени явления выраженной вакуольной и жировой дистрофии, некроза гепатоцитов, что было эффективнее, чем на фоне приема препаратов в группе сравнения.

Выводы. Применение новых дериватов цианотиоацетамида устраняет нарушения углеводного и липидного обмена при алиментарной и дексаметазоновой нагрузке, что подтверждено морфологически и при контроле биохимических показателей.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-17a

Дизайн, синтез и противосудорожная активность циннамоильных производных оксима дибензофуранона

Бирюкова В. Е., Мокров Г. В., Литвинова С. А., Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: valentina.biryukova.e@gmail.com

Актуальность. Эпилепсия является одним из самых распространенных неврологических заболеваний в мире, которым страдает порядка 50 млн человек по данным на 2022 год. По оценке ВОЗ эпилепсия ежегодно диагностируется у 5 млн человек. Так как известные противосудорожные препараты имеют массу нежелательных явлений и ограничений, задача по разработке новых эффективных противосудорожных препаратов, купирующих эпилептические приступы, стоит остро. В связи с этим в ФГБНУ «НИИ фармакологи имени В. В. Закусова» осуществляется программа по конструированию, синтезу и исследованию противосудорожной активности в ряду различных классов гетероциклических соединений.

Целью работы являлось конструирование, синтез и исследование противосудорожной активности циннамоильных производных оксима дибензофуранона.

Материалы и методы. Дизайн новых веществ осуществлялся с использованием комплексного подхода, включающего методы фармакофорного моделирования, молекулярного докинга и ADMET-оптимизации (расчетные показатели всасывания, распределения, метаболизма, выведения, токсичности). Сконструированные соединения были синтезированы из оксима 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b, d*]фуран-1-(2*H*)-она и хлорангидридов замещенных коричных кислот. Противосудорожное действие соединений исследовали на модели первично-генерализованных судорог, вызванных максимальным электрошоком, на белых беспородных мышах-самцах при внутрибрюшинном введении.

Результаты и их обсуждение. Циннамоильные производные оксима дибензофуранона были сконструированы с использованием фармакофорной модели карбонилоксим-содержащих противосудорожных соединений. Для отбора наиболее перспективных молекул проводился их докинг с ГАМКА–рецептором и серотониновыми рецепторами подтипов 2A, 2B и 2C, а также ADMET-анализ, при котором оценивались расчетные фармакокинетические и токсикологические параметры. С использованием перечисленных методов был предложен и сконструирован набор циннамоильных производных оксима 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b, d*]фуран-1-(2H)-она, в которых заместителями в фенильном кольце коричного фрагмента являлись атомы галогенов, алкильные и алкоксильные группы, трифторметильные группы. Скрининг противосудорожной активности синтезированных замещенных циннамоильных производных оксима дибензофуранона показал, что наиболее активными были соединения, содержащие в фенильном кольце атом галогена (ГИЖ-348, ГИЖ-351, MBS-4), причем предпочтительнее было его наличие в пара-положении. Пара-хлор-производное было более активным (ГИЖ-348), чем фтор-производное (MBS-4) и чем бром-производное (MBS-28). Также умеренная активность выявлялась у веществ с 3,4-диметоксифенильной группой (MBS-30) и 4-трифторметильной группой (SD-20). Наиболее активным по выраженности противосудорожного эффекта было соединение ГИЖ-348 в дозе 10 мг/кг.

Выводы. Получена новая группа замещенных циннамоильных производных оксима 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b, d*]фуран-1-(2*H*)-она. Синтезированные имеют высокие теоретические значения аффинности по отношению к ГАМКА-, так и к 5-$HT_{2(A, B, C)}$-рецепторам и благоприятный профиль ADMET-характеристик. На модели первично-генерализованных судорог, вызванных максимальным электрошоком у мышей, заявляемые соединения обладали противосудорожной активностью в дозах 10 30 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Наибольшая эффективность среди исследованных соединений выявлена у соединения ГИЖ-348 в дозе 10 мг/кг.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-18

Исследование действия препаратов кисспептина на концентрацию нейропептидов в головном мозге *Danio rerio*

Блаженко А. А., Хохлов П. П., Комлев А. С., Петрова П. Е., Бычков Е. Р., Лебедев А. А., Шамова О. В. Шабанов П. Д.

Отдел нейрофармакологии им. С. В. Аничкова, отдел общей патологии и патофизиологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия, e-mail: alexandrablazhenko@gmail.com

Актуальность. Кисспептин — нейропептид, который был открыт относительно недавно и является достаточно консервативным пептидом среди всех позвоночных. Кисспептин играет роль в модулировании эмоции страха, а также полового поведения у *Danio rerio*. Общеизвестно участие кисспептинов в регуляции продукции гонадотропин-рилизинг гормона, однако данных о взаимодействии кисспептинов и кортиколиберина очень мало.

Целью нашего исследования было изучить реакцию определенных гормональных систем гипоталамуса на введение препаратов кисспептина.

Материалы и методы. Все манипуляции с животными были проведены в соответствии с нормами Этического комитета ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». В нашем эксперименте было использовано 176 экземпляров Данио возрастом 6 – 8 месяцев (жизненный цикл до 5 лет) «Аква Питер», выращенных в ФГБНУ «ИЭМ» — *Danio rerio*, дикий тип (wild type). Способ анестезии модельного организма *Danio rerio* для проведения экспериментов включал следующие процедуры: предварительно в отдельном резервуаре объемом 1 литр приготавливали анестезирующий раствор, состоящий из аквариумной воды, и добавляли в нее 1 мл 2 % раствора лидокаина, после чего аквариумным сачком переносили особь *Danio rerio* в резервуар, где выдерживали в течение 5 – 6 минут до потери ориентировочного рефлекса у рыбы и полного ее обездвиживания. Были использованы два синтетических аналога природных пептидов кисспептина, которые были условно обозначены как Kiss1 и Kiss2, соответственно. Анестезированных животных помещали на губку, смоченную водой, и производили инъекцию шприцем Гамильтона по средней линии на границе теленцефалон–диэнцефалон. Животным вводили 1 мкл препаратов Kiss1 или Kiss2 интракраниально. Затем, через 1 час или 4 часа воздействия получали образцы среднего мозга для дальнейшего проведения ИФА.

Результаты и их обсуждение. Определена концентрация CRH в среднем мозге *Danio rerio* в контрольной группе через час после введения физиологического раствора, а также через 4 часа: контроль через 1 час — 2,684 ± 0,468 пг/мг общего белка. Контрольная группа через 4 часа — 1,818 ± 0,194 пг/мг общего белка. После введения Kiss1 в дозе 1 мкг после инрубации 1 час концентрация значимо увеличилась (Kiss 1 — 1 мкг/1 час 3,975 ± 0,495). Та же тенденция наблюдалась через 4 часа после введения 1 мкг Kiss1 (Kiss 1 — 1 мкг/4 часа 3,869 ± 0,487). Что касается групп Kiss2, то здесь ситуация была несколько иной. Например, через 1 час после введения 1 мкг лекарственного средства и 4 мкг лекарственного средства концентрации CRH существенно не различались: 2,1 мкг/1 час — 1,756 ± 0,217. Однако, после введения Kiss2 в дозе 4 мкг и обследования через 1 час концентрация КРГ увеличилась до 2,411 ± 0,435. Концентрация ГнРГ в среднем мозге *Danio rerio* через 1 час после воздействия и через 4 часа отличалась практически в два раза. После применения препарата Kiss1 в дозировке 1 мкг примерно одинаковая концентрация ГнРГ наблюдалась через 1 час и 4 часа. Та же тенденция сохранялась и при использовании дозы 4 мкг. При использовании соединения Kiss2 самая высокая концентрация ГнРГ наблюдалась через час после введения 4 микрограммов препарата.

Выводы. Показан эффект воздействия аналогов кисспептина на гипоталамические нейропептидные системы *Danio rerio*.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-18a

Фармакоэкономическое обоснование применения пегилированной формы L-аспарагиназы в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей

Блинов Д. С., Шифрин Ю. А., Смирнова Е. Ю., Зинченко Р. А.

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва, e-mail: blinov-pharm@yandex.ru

Актуальность. Пэгаспаргаза — это модифицированная форма нативной L-аспарагиназы, получаемая путем конъюгации с монометокси-полиэтиленгликолем. В настоящий момент препарат зарегистрирован в Российской Федерации для применения у детей и взрослых с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), включен в клинические рекомендации и рекомендован к включению в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Целью настоящей работы является проведение комплексного фармакоэкономического исследования применения пегилированной формы L-аспарагиназы у детей с ОЛЛ в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

Методы исследования. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Целевой популяцией исследования являлись пациенты детского возраста с ОЛЛ, ранее не получавшие лечение, стратифицированные в терапевтические группы промежуточного риска (в соответствии с протоколом «Москва-Берлин»). В качестве вариантов сравнения рассматривалась терапия ОЛЛ в соответствии с протоколом «Москва-Берлин» с и без применения пэгаспаргазы. Для оценки затрат на терапию ОЛЛ в вариантах сравнения была использована модель древа решений. В исследовании учитывались затраты на терапию первой линии, лечение рецидивов в соответствии с протоколом ALL-REZ-MB-2014, проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также на терапию третьей линии блинатумомабом (у пациентов с В-клеточным ОЛЛ). Расходы рассчитывались отдельно для пациентов из различных терапевтических групп и усреднялись по доле данных групп от общего числа больных ОЛЛ промежуточного риска. Для проведения анализа влияния на бюджет численность целевой популяции определялась на основании статистических сведений о заболеваемости ОЛЛ в 2020 г. и распределения пациентов по терапевтическим группам по данным протокола «Москва-Берлин». Оценка затрат осуществлялась для когорты пациентов, доступных для терапии в 2023 г.

Результаты и выводы. Применение пэгаспаргазы приводит к снижению средних дисконтированных затрат на терапию детей с ОЛЛ группы промежуточного риска на 93 273 руб. за счет уменьшения частоты назначения дорогостоящих последующих линий терапии. Согласно полученным оценкам, до 418 новых пациентов ежегодно относятся к группам промежуточного риска и входят в целевую популяцию данного исследования. Если 100 % больных получат пэгаспаргазу на третий день индукции ремиссии, то совокупные затраты на терапию целевой популяции пациентов снизятся на 38,99 млн руб. Применение пэгаспаргазы на третий день индукции ремиссии у детей с ОЛЛ группы промежуточного риска характеризуется снижением частоты рецидива (более высокой эффективностью) и меньшими затратами по сравнению с отсутствием такого применения.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-19

Роль гипромеллозы в формировании мидриатического эффекта фенилэфрина (экспериментальное исследование)

Блинова Е. В.[1], Полуосьмак Г. К. [1], Ших Е. В.[1], Блинов Д. С.[2], Вавилова О. С.[1]

[1]*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, e-mail: bev-sechenov@mail.ru*
[2]*ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва, e-mail: blinov-pharm@eandex.ru*

Актуальность. Фармакологический мидриаз широко применяется в офтальмологии для диагностики и лечения, в том числе близорукости. Современная офтальмология предъявляет высокие требования к мидриатикам и их лекарственным формам для предотвращения развития местного раздражающего действия, повышения управляемости выделением активного действующего вещества. Эти задачи могут быть решены путем применения природных биополимеров в составе лекарственных форм для топического применения, в частности гипромеллозы.

Цель. Определить основные характеристики мидриатического эффекта готовых лекарственных форм фенилэфрина, содержащих и не содержащих гипромеллозу, гиалуроновую кислоту в качестве вспомогательного компонента.

Материалы и методы. В работе объектом исследования были глаза 20 половозрелых кроликов-самцов породы «Советская шиншилла». Предметом исследования явились 2,5 % растворы фенилэфрина в виде готовых лекарственных форм (ГЛФ) «Ирифрин» и «Ирифрин БК», содержащие 3,0 мг/мл гипромеллозы в качестве вспомогательного вещества, а также глазные капли «Препарат 1» в той же концентрации без гипромеллозы и «Препарат 2», содержащий гиалуронат натрия. Мидриатический эффект изучали по времени начала, время достижения максимальной выраженности, продолжительность максимальной выраженности, глубине и длительности после инсталляции одной капли ГЛФ. Местное раздражающее действие на глаз определяли по методу I. Setnikar, оценивали реакцию в виде смыкания век на инстилляцию 1 капли ГЛФ баллах.

Результаты и их обсуждение. Время начала расширения зрачка (ВНРЗ) после инстилляция 1 капли ГЛФ «Ирифрин» составляло 23 ± 2,6 с; максимальная ширина зрачка (МШЗ) достигала 252 ± 13,56 % к контрольным значениям, время достижения максимальной ширины зрачка (ВМШЗ) равнялось в среднем 12,8 ± 1,6 мин, время длительность максимального мидриаза (ВДММ) была равна 39 ± 1,59 мин. ГЛФ «Ирифрин БК» характеризовалась схожими по динамике мидриаза эффектами. Фармакодинамика ГЛФ «Препарат 1» значительно отличалась по своим параметрам от ГЛФ «Ирифрин» и «Ирифрин БК»: ВНРЗ составляло 28,6 ± 2,25 с; ВМШЗ достигала лишь 264 ± 7,48 % к контрольным значениям, ВДМШЗ равнялось в среднем 23,8 ± 2,96, а длительность максимального мидриаза — составляла лишь 19,2 ± 1,56. ГЛФ «Препарат 2» с гиалуронатом натрия показала следующие результаты: ВНРЗ составляло 25 ± 2,3 с; МШЗ достигала лишь 252 ± 10,2 % к контрольным значениям, ВМШЗ равнялось в среднем 18,0 ± 1,41, а ВДМШЗ –28 ± 1,73 мин. Однократная инстилляция 1 капли ГЛФ «Ирифрин» и «Ирифрин БК», в отдельных случаях вызывали слабую незначительную реакцию в виде смыкания век, это происходило за счет значительного снижения местной раздражающей реакцией действующего вещества и не сопровождалось формированием местной раздражающей реакции на роговицу глаза кролика, в отличие от умеренной реакции на фоне инстилляции ГЛФ «Препарат 1» и слабой реакции, вызванной введением ГЛФ «Препарат 2».

Выводы. Полученные результаты позволяют допустить, что в основе оптимизации локальной биодоступности и фармакодинамики препаратов «Ирифрин» и «Ирифрин БК» производства «Сентисс Фарма Пвт. Лтд.» (Индия), лежит способность гипромеллозы облегчать прохождение фенилэфрина через тканевой барьер глаза и задерживать его элиминацию, повышая локальную экспозицию действующего вещества и ослабление местного раздражающего действия фенилэфрина.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-19a

Корригирующие эффекты пептида АКТГ6-9-ПГП на состояние оси «кишечник-мозг» в условиях стресса

Бобынцев И. И., Ворвуль А. О., Медведева О. А.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск, e-mail: bobig@mail.ru

Актуальность. Хронический стресс является одним из факторов развития дисбиоза кишечника, который может привести к нарушению функционирования центральной нервной системы, поэтому целесообразным является поиск новых подходов к решению данной проблемы. Перспективным ее решением может являться применение аналога адренокортикотропного гормона (АКТГ) пептида His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro ($АКТГ_{6-9}$-ПГП), для которого уже показан широкий спектр нейротропных свойств.

Цель — изучить эффекты пептида на состояние функций нервной системы и микробиоты толстой кишки при применении пептида $АКТГ_{6-9}$-ПГП в условиях стресса.

Материалы и методы. В опыте были использованы 55 крыс-самцов Вистар массой 280 – 300 г, разделенных на пять групп: 1 — Контроль (введение физиологического раствора (ФР) без стрессирования), 2 — животные, подвергнутые хроническому иммобилизационному стрессу (ХИС), 3 — ХИС + $АКТГ_{6-9}$-ПГП 5 мкг/кг (ХИС+5); 4 — ХИС + $АКТГ_{6-9}$-ПГП 50 мкг/кг (ХИС+50), 5 — ХИС + $АКТГ_{6-9}$-ПГП 500 мкг/кг (ХИС+500). ХИС моделировали путем помещения крыс в тесные боксы на 2 ч на протяжении 14 дней. В исследовании использовали $АКТГ_{6-9}$-ПГП, синтезированный в Институте молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский институт», который вводили внутрибрюшинно в дозах 5, 50 и 500 мкг/кг. Оценку функций нервной системы проводили с помощью тестов приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) и принудительного плавания по Порсолту. Состав пристеночной микробиоты оценивали по методике Л. И. Кафарской и В. М. Коршунова с идентификацией микроорганизмов с помощью масс-спектрометрии (MALDI-ToF). Статистическую обработку проводили в среде R с использованием *U*-критерия Манна – Уитни и критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным тестом Данна. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Показано, что ХИС вызывал уменьшение времени нахождения животного в открытых рукавах и повышению времени нахождения в закрытых рукавах ПКЛ в сравнении с контролем. Также ХИС вызывал увеличение времени фризинга и его средней продолжительности в тесте Порсолта. Установлено, что пептид в дозе 5 и 500 мкг/кг вызывал снижению общей длительности иммобилизации и средней продолжительности иммобилизации по сравнению с группой «ХИС», а в дозе 50 мкг/кг отмечалосьснижение времени нахождения в закрытых рукавах и увеличению времени крыс в открытых рукавах ПКЛ по сравнению с группой «ХИС». Таким образом, пептид оказывал антидепрессантное и анксиолитическое действие.

Показано, что во всех исследуемых группах в составе микробиоценоза мукозального слоя толстой кишки преобладали лакто- и бифидобактерии. На фоне ХИС отмечалось уменьшение их количества, а также энтерококков, за счет увеличения представительства протеев, клебсиелл, коагулазоотрицательных стафилококков, грибов Candida, и появления энтеробактеров, цитробактеров, морганелл, ацинетобактеров и Sthaphylococcus aureus. Применение $АКТГ_{6-9}$-ПГП во всех исследуемых дозах приводило к увеличению доли облигатных представителей микробиоты и снижения представительства факультативных и транзиторных микроорганизмов, при этом наиболее близкие значения отмечались в группе ХИС+500.

Выводы. Таким образом, применение $АКТГ_{6-9}$-ПГП препятствовало развитию стрессиндуцированных нарушений функций нервной системы и кишечного дисбиоза у лабораторных животных. Результаты настоящей работы свидетельствуют о необходимости продолжения изучения эффектов N-концевых аналогов АКТГ — пептидов, с целью создания препарата на его основе для коррекции стрессиндуцированных сдвигов в кишечно-мозговой оси и других системах организма.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-20

Поиск и разработка новых пептидных соединений с фармакологической активностью при помощи методов искусственного интеллекта

Болатчиев А. Д.[1,2], Батурин В. А.[1], Щетинин Е. В.[1], Болатчиева Е. Ю.[1]

[1]*ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ставрополь, e-mail: bolatalbert@gmail.com*
[2]*ООО «Альбоген» (резидент «Сколково»), г. Ставрополь*

Актуальность. Поиск и разработка новых фармакологически активных пептидных соединений представляется важной и перспективной задачей. Одним из подходов к т.н. *de novo* драг-дизайну новых пептидов может стать применение методов искусственного интеллекта и машинного обучения. Ранее Alex Müller и др. (2018) предложили использовать рекуррентную нейронную сеть (RNN) с генеративной долговременно-краткосрочной памятью (LSTM) для *de novo* дизайна новых аминокислотных последовательностей пептидов. Однако данный метод не был экспериментально валидирован.

Цель: *de novo* разработка новых пептидных соединений с помощью метода LSTM RNN (с модификациями) на примере антибактериальных пептидов и исследование их активности *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы. Аминокислотные последовательности 198 новых пептидов были получены с использованием LSTM RNN с авторскими модификациями. Сгенерированные 198 последовательностей были оценены с использованием биоинформатических инструментов прогнозирования противомикробной активности — CAMP AMP (http://camp.bicnirrh.res.in/predict/) и DBAASP (https://dbaasp.org/). В результате *in silico* скрининга была предсказана противомикробная активность 5 из 198 пептидов: PEP-36, PEP-38, PEP-136, PEP 137 и PEP-174. Данные пептиды были синтезированы методом твердофазного синтеза (AtaGenix Laboratories, Ухань, Китай). Для экспериментов *in vitro* использовали резистентные к карбапенемам изоляты *Klebsiella aerogenes*, *K. pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Методом серийных разведений были определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) изучаемых пептидов в отношении данных изолятов.

Для оценки эффективности исследуемых пептидов *in vivo* использовали мышиную модель летальной генерализованной инфекции. Для моделирования сепсиса мышам линии ICR (CD-1) (самки, средняя масса = 30 г) внутрибрюшинно вводили бактериальную суспензию карбапенем-устойчивого изолята *K. pneumoniae* (~$6{,}75 \cdot 10^8$ КОЕ/мышь). В эксперименте было 4 группы мышей: 1 группа — контрольная (физиологический раствор); 2 группа — дополнительный контроль (получала неактивный *in vitro* PEP-36); третья группа получала PEP-38; четвертая группа — PEP-137. Через 30 мин после инфицирования мышам однократно внутрибрюшинно вводили пептиды в дозе 100 мкг. Выживаемость оценивали каждые 24 часа в течение 5 дней.

Результаты и их обсуждение. Пептиды PEP-36, PEP-136, PEP-174 не проявляли активности *in vitro*. МПК PEP-38 в отношении *K. aerogenes* составила 6 (4 – 8) мкг/мл; против *K. pneumoniae* — 8 (4 – 8) мкг /мл (значения МПК представлены как *Me* (Q1-Q3). МПК PEP-137 отношении *K. aerogenes* составила 2 (1 – 2,5) мкг /мл; против *K. pneumoniae* — 2 (1 – 4) мкг /мл; против *P. aeruginosa* — 2 (2 – 4) мкг/мл.

В контрольной группе вероятность выживания составила 0 % на третий день после заражения. Наиболее активный в экспериментах *in vitro* PEP-137 имел достоверные отличия от контрольной группы (p = 0,02694): доля выживших животных к концу наблюдения составила 50 %. PEP-38, который также был эффективен *in vitro*, не снижал смертность в экспериментальной модели сепсиса *in vivo* и существенно не отличался от контрольной группы. Неожиданные результаты были получены при анализе действия пептида PEP-36, который был полностью неактивен *in vitro*. После однократного введения этого пептида к концу периода наблюдения вероятность выживания составила 66,7 % (p = 0,00051 по сравнению с контролем).

Выводы. Впервые было показано, что метод LSTM RNN с авторскими модификациями позволяет разрабатывать новые, патентоспособные пептидные соединения с выраженной фармакологической активностью *in vivo*.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-20a

Роль ингибиторов тирозинкиназ во внутриклеточной сигнализации тромбоцита человека

Болдова А. Е.[1], Мартьянов А. А.[1,2], Нечипуренко Д. Ю.[1,2,3], Пантелеев М. А.[1,2,3], Свешникова А. Н.[1,2,3]

[1]*Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва*
[2]*Национальный медицинский исследовательский центр им. Д. Рогачева, Москва*
[3]*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва*

Актуальность. Нерецеторные тирозинкиназы играют значимую роль в передаче сигнала внутри клетки и представляют большой интерес в качестве мишеней для лечения рака. На сегодняшний день уже существует ряд противоопухолевых препаратов, ингибирующих активность различных тирозинкиназ. К ним можно отнести ибрутиниб (необратимый ингибитор тирозинкиназы Брутона (ТКБ)), использующийся для лечения широкого круга В-клеточных лимфом. Препарат одобрен для лечения в ряде стран, однако имеет широкий круг побочных эффектов, к которым относятся геморрагии у подгруппы пациентов. Возросшее количество кровотечений может быть связано с потерей способности тромбоцитов к активации, опосредованной внутриклеточной сигнализацией через рецептор GPVI.

Целью настоящей работы является теоретическое исследование влияния ингибитора нерецепторных тирозинкиназ ибрутиниба на внутриклеточную сигнализацию тромбоцита.

Материалы и методы. В качестве метода исследования была построена компьютерная модель, представляющая собой систему из 46 дифференциальных уравнений, базирующихся на законах химической кинетики (закон действующих масс, уравнения Хилла и Михаэлис-Ментен). Численное решение было получено методом LSODA с помощью программного обеспечения COPASI.

Результаты и обсуждения. В результате работы была построена математическая модель, описывающих передачу сигнала от активации GPVI до генерации вторичного посредника инозитол-1,4,5-трифосфата (ИФ3). Наработка ИП3 происходит при гидролизе фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (ФИФ2), осуществляемом ферментом фосфолипазой Cγ2 (ФЛС). Активность и локализация ФЛС зависит от количества ТКБ на мембране. ТКБ может локализоваться на мембране только при связывании с фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфатом (ФИФ3). В покоящемся состоянии ФИФ3 в мембране отсутствует. Наработка ФИФ3 происходит при фосфорилировании ФИФ2 фосфоинозитид-3 киназой (ФИЗК), входящей в состав большого белкового комплекса, образующегося при активации и фосфорилировании GPVI. Добавление ингибитора ТКБ (в качестве которого выступает ибрутиниб) дозозависимым образом влияет на концентрацию ИФ3 в тромбоците. С помощью модели было показано, что концентрации ибрутиниба менее 2 нМ не оказывают значимого эффекта на концентрацию ИФ3, и, соответственно, не влияет на внутриклеточную сигнализацию тромбоцита. При содержании ибрутиниба 2 – 200 нМ ИФ3 достигает пикового значения, после чего концентрация данного вторичного посредника медленно снижается. При дальнейшем увеличении ингибитора ТКБ зависимость ИФ3 от времени приобретает колоколообразный вид, причем высота пика ИФ3 тем меньше, чем большая концентрация ибрутиниба. При концентрациях более 1.2 мкМ ибрутиниба изменение уровня ИФ3 не происходит даже в присутствии активатора GPVI.

Выводы. Таким образом, в ходе работы было теоретически исследовано влияние различных доз ингибитора тирозинкиназ на внутриклеточную сигнализацию тромбоцита.

Финансирование: Работа поддержана грантом РНФ 23-44-00082.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-21

Индивидуализации терапии неонатальных судорог (НС): сравнение точности прогноза концентраций леветирацетама на основе регрессионных фармакокинетических (ФК) соотношений и популяционного моделирования

Бондарева И. Б.

Российский университет дружбы народов, Москва, e-mail: bondareva_ib@pfur.ru

Актуальность. НС — одно из частых неврологических нарушений, для терапии которых все шире используется леветирацетам (LEV). Выбор режима дозирования для новорожденных (НР) представляет собой сложную задачу из-за выраженной межиндивидуальной ФК вариабельности, а также из-за значительных ФК изменений в ходе развития органов и систем организма. Оптимизация дозирования возможна на основе регрессионных соотношений между ФК параметрами препарата и ковариатами пациента, а также с использованием популяционной модели в качестве априорной информации и данных терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) у пациента для идентификации индивидуальных ФК параметров на основе Байесовского моделирования. Точность оценки ФК параметров влияет на качество прогноза концентраций препарата, а значит, на адекватность дозирования.

Цель. Сравнить точность прогноза измеренных в ходе ТЛМ концентраций LEV на основе регрессионных соотношений ФК параметров от ковариат пациента и на основе Байесовского моделирования у НР с НС.

Материалы и методы. В анализ были включены данные 66 недоношенных НР с НС (гестационный возраст (ГВ) от 23 до 36 нед, постнатальный возраст (ПНВ) от 9 до 56 дней), находившихся на лечении в Перинатальном центре ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» и получавших внутривенно (IV) LEV (Кеппра®) под контролем ТЛМ (стратегия пик C_{max} — спад C_{min}). Концентрации в плазме измерялись с помощью жидкостной хроматографии. Программа Pmetrics использовалась для популяционного моделирования. Следующие регрессионные соотношения для LEV использовались: 1) CL[л/ч] = 0,47·CLCr; Vd[л] = 0,65·BW (BW–масса тела, CLCr–клиренс креатинина, CL и V — клиренс и объем распределения LEV, 1-камерная модель), полученные в работе Lima-Rogel V. и др. [J Clin Pharm Ther 2017: 1 – 8] по данным 20 НР с НС; 2) CL [л/ч] = $0{,}097 \cdot CLCr^{0{,}004}$; V_1[л] = $1{,}96 \cdot BW^{0{,}83}$, полученные по данным 18 НР с НС (2-камерная модель) в работе Merhar S. L. и др. [J Pediatr 2011; 159: 152 – 154]. Ошибка прогноза (PE, %) рассчитана как относительные различия измеренной и предсказанной концентрации LEV. Статистический анализ проводился с помощью SPSS®.

Результаты и их обсуждение. Для 66 пар измерений ТЛМ точность прогноза C_{max} и C_{min} при использовании популяционного моделирования была оценена как PE = 0,21 ± 19,84 % (от –39 до 38 %) и –1,98 ± 28,33 % (от –64 до 40 %) соответственно. Ошибки располагались симметрично вокруг 0, без систематического смещения (p = 0,933 и p = 0,571), с R^2 порядка 61 – 72 %. Точность прогноза C_{max} и C_{min} для моделей была значительно хуже: Модель1) PE = –58,83 ± 45,71 % (от –159 до 35 %) и 57,04 ± 30,11 % (от –47 до 100 %), то есть со статистически значимой переоценкой C_{max} и недооценкой C_{min} (p < 0,001), низким R^2 — 4 %. Для Модели 2): 14,03 ± 24,96 % (от –43 до 59 %) (p < 0,001) и –2,23 ± 35,23 % (от –109 до 69 %) (p = 0,608) со статистически значимой недооценкой C_{max}, и R^2 2 %.

Выводы. При внешней валидизации было продемонстрировано, что опубликованные регрессионные соотношения из-за различий в дизайне и популяции НР, в разной степени, но имеют тенденцию переоценивать или недооценивать концентрации LEV, что может снижать вероятность достижения выбранной терапевтической цели. ТЛМ и Байесовское популяционное моделирование у недоношенных НВ имеют значительное преимущество для персонализации терапии LEV при лечении НС.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-21a

Кафедра фармакологии I ММИ в первой половине XX века

Бондарчук Н. Г., Фисенко В. П.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, e-mail: mma-pharm@mail.ru

Актуальность. Значение вклада кафедры фармакологии Императорского Московского университета (ИМУ) и I Московский медицинский институт (I ММИ) в развитие медицинской науки и подготовку врачей даёт возможность рассматривать ее как модель, позволяющую судить о состоянии отечественной медицины.

Цель исследования. Проанализировать сохранение преемственности в подготовке врачей и научно-педагогических кадров в условиях непростых социально-экономических условий в стране и кардинальной перестройки жизни в стране.

Методы исследования. Историко-сравнительный; метод моделирования и исторической реконструкции; исторический анализ опубликованных и неопубликованных первоисточников.

Результаты и обсуждение. Важный этап жизни кафедры фармакологии связан с именем В. С. Богословского (1841 – 1904). Он, став заведующим кафедрой «фармакологии с рецептурой и учением о минеральных водах», сумел организовать преподавание фармакологии у постели больного, а также реорганизовать Фармакологический кабинет университета в Фармакологический институт, работавший в тесной связи со всеми университетскими клиниками. Произошла кардинальная перестройка научной и преподавательской работы кафедры, она была разделена на 3 направления: экспериментально-фармакологическое, лабораторно-химическое и лабораторно-клиническое. Кафедра стала базой для проведения научных исследований в области лекарствоведения, повышения научного уровня и подготовки кадров для ИМУ и всей России. Продолжателем дела профессора В. С. Богословского стал С. И. Чирвинский (1849 – 1923), отвечающий за экспериментально-фармакологическое отделение Фармакологического института, когда им руководил его учитель В. С. Богословский. С. И. Чирвинский усовершенствовал преподавание фармакологии студентам медицинского факультета: лекции стали сопровождаться демонстрацией опытов на животных, студенты привлекались к выполнению экспериментальных работ на соискание наград за лучшие научно-исследовательские работы.

Следующий этап развития кафедры связан с питомцем Казанского университета В. В. Николаевым (1871 – 1950). Для подготовки научно-педагогических кадров была введена аспирантура (Постановление Совнаркома СССР, 1925). При В. В. Николаеве в научно-исследовательской работе кафедра уделяет большое внимание: 1) оценке зависимости фармакологического эффекта от состояния организма, 2) изучению лекарственных средств, получаемых из отечественного сырья и выпускаемых отечественной фармацевтической промышленностью, 3) работам оборонного значения. С целью усовершенствования учебного процесса и углубления знаний студентов в 30-х гг. XX в. были введены семестровые зачеты, контрольные занятия по разделам курса, также практические занятия по получению первичных навыков научно-исследовательской работы.

Выводы. 1. В XIX веке подготовка кадров проводилась в ИМУ следующим образом: «лекарей», окончивших университет с отличием или лаборантов оставляли при университете для приготовления к профессорскому званию при определенной кафедре. В первой половине XX в. подготовка научно-педагогических кадров включала и экспериментальное исследование при выполнении диссертации, в 1925 г. была введена аспирантура.

2. Заложенный во второй половине XIX — начале XX века фундамент фармакологии был дополнен и усовершенствован экспериментальными методами исследования, которые студенты 3 курса могли освоить на занятиях по фармакологии.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-22

Изучение экспериментальной фармакокинетики и метаболизма дипептида с нейропротекторной активностью ГЗК-111

Бочков П. О., Колыванов Г. Б., Кравцова О. Ю., Литвин А. А., Грибакина О. Г., Бойко С. С., Жердев В. П.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, e-mail: bok-of@yandex.ru

Актуальность. Одним из направлений создания новых лекарственных препаратов в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» является синтез пептидов схожих по структуре с эндогенными, что открывает новые возможности в разработке более эффективных лекарственных средств. Примером реализации такого подхода является линейный, замещённый этиловый эфир N-фенилацетил-глицил-L-пролина (ГЗК-111) — соединение с нейропротекторной активностью.

Цель. Изучение экспериментальной фармакокинетики и метаболизма ГЗК-111 у крыс и кроликов.

Материалы и методы. Количественное определение соединения ГЗК-111 и его метаболитов в плазме крови крыс и кроликов, а также в гомогенатах органов / тканей крыс проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты и их обсуждение. Особенности изучения фармакокинетики пептидов связаны с их быстрой деградацией в тканях и образованием множества метаболитов сходных по структуре с веществами эндогенной природы. Для ГЗК-111 было выявлено сходство основных путей метаболизма с таковыми близкого ему по химической структуре препарата ноопепта (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина). Так, при сравнении экспериментальных и контрольных (интактных) образцов плазмы крови животных обнаружены следующие продукты метаболизма ГЗК-111: N-фенилацетилглицил-L-пролин; N-фенилацетилглицин (отсутствовал у кроликов), фенилуксусная кислота и цикло-L-пролилглицин (ЦПГ). Последний обладает сходным с нативным соединением спектром нейропсихотропной активности. Фармакокинетику соединения ГЗК-111 и его метаболита ЦПГ в плазме крови крыс изучали после однократного внутривенного и внутрижелудочного введений в дозе 20 мг/кг. Установлено, что ЦПГ более чем в два раза дольше циркулирует в системном кровотоке животных по сравнению с ГЗК-111, а его концентрации в плазме крови были в 50 – 70 раз выше концентраций исходного соединения. Изучение распределения ГЗК-111 показало, что его тканевая доступность в системе «печень — плазма крови» составила 8,6, «почки — плазма крови» — 0,7, «селезёнка — плазма крови» — 2,7. В мышцах и в головном мозге (органе-мишени) исследуемое вещество обнаружено не было. Тканевая доступность ЦПГ в системе «печень – плазма крови» составила 1,3, «почки – плазма крови» — 1,2, «селезёнка – плазма крови» — 1,0. Для мозга этот параметр ЦПГ равнялся 0,003.

Выводы. Активный метаболит ГЗК-111 ЦПГ проникал через гематоэнцефалический барьер и определялся в головном мозге на протяжении1,5 ч. Тканевая доступность в органе-мишени составила 0,003.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-22a

Моделирование расстройств аутистического спектра пренатальным введением пропионовой кислоты крысам Вистар

Бояркин В. С., Капица И. Г.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, e-mail: ingakap73@mail.ru

Актуальность. Расстройства аутистического спектра (РАС) — расстройство развития нервной системы, характеризующееся, наряду с нарушением социального общения, стереотипным или повторяющимся поведением и умственной отсталостью разной степени, также чрезмерной пролиферацией глии, нейровоспалением, нарушением нейронной сети и желудочно-кишечными симптомами. Считается, что РАС является результатом взаимодействия генетической предрасположенности, неблагоприятных воздействий окружающей среды и нарушений иммунной системы матери в ранний период беременности. Определенную роль в развитии РАС играет и дисбиоз кишечника. У лиц с аутизмом отмечается сдвиг в микробиоме по сравнению с нейротипичными сверстниками, что сопровождается повышенным уровнем кишечных микроорганизмов Clostridia spp., Bacteriodetes и Desulfovibrio spp., являющихся активными ферментаторами пищевых углеводов и волокон, и приводит к образованию побочных продуктов энергетического обмена, таких как ацетат, бутират и в большей степени пропионовая кислота (ППК). ППК также широко используется в качестве консерванта в пищевых продуктах. ППК легко проходит через ГЭБ, модулируя в норме многочисленные клеточные сигнальные процессы, включая энергетический метаболизм, синтез и высвобождение нейромедиаторов и липидный метаболизм. Чрезмерный уровень ППК токсичен, а при РАС его содержание в крови и кале превышает норму. ППК вызывает систематическую митохондриальную дисфункцию, о чем свидетельствует увеличение количества свободного ацил-карнитина и нарушение метаболизма жирных кислот у крыс в эксперименте и более чем у 30 % пациентов с РАС. Показано, что изменение микробиома в кишечнике матери во время беременности (повышенное потребление обработанных пищевых продуктов, богатых ППК, в сочетании с уже существующим дисбактериозом) может привести к накоплению ППК в ЖКТ, способной проходить через плацентарный барьер и усиливать пролиферацию, выживание глиальных клеток-предшественников и воспалительный профиль, вызывая нарушение формирования нейронных структур на ранних стадиях развития плода.

Цель. Изучить влияние пренатального введения ППК на развитие и поведение самцов и самок крыс Вистар в гнездовой и ювенильный периоды.

Материалы и методы. Моделирование РАС проводили путем введения ППК в дозе 500 мг/кг подкожно на 12 – 16 дни гестации крыс Вистар.

Результаты и их обсуждение. Самцы и самки крыс, пренатально получавшие ППК, демонстрировали снижение скорости развития и нарушения поведения. Так, в гнездовом периоде с 6 по 14 дни постнатального развития (P6-P14) самцы и самки крыс с РАС в 1,7 раза ($p < 0,05$) дольше осуществляли переворот на ровной поверхности со спины на брюхо; самцы группы «ППК» в 1,3 раза больше ($p < 0,05$) времени тратили на отползание от края поверхности и осуществление поворота головой вверх в тесте «отрицательный геотаксис» (тенденция) относительно группы «Контроль».

У самок крыс с ППК на P20 выявлено отсутствие предпочтения материнского запаха, что выразилось в уменьшении на 26,1 % ($p < 0,05$) длительности нахождения в отсеке с опилками их домашней клетки, а также повышение стреотипии ($p < 0,05$), что выразилось в росте в 2,2 раза числа актов груминга относительно показателей группы «Контроль». В тесте «Hole board test» (P33) отмечено значимое снижение в 2,4 и 1,5 раз, общего числа заглядываний в норки, как у самцов, так и у самок крыс с ППК соответственно, относительно контрольных значений, что свидетельствует о снижении исследовательского поведения и повышении тревожности.

Вывод. ППК оказывает негативное воздействие на развитие и поведение потомства крыс Вистар в гнездовой и ювенильный периоды.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-22b

Противосудорожная активность замещенной имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты и её пролекарства

Брусина М. А.[1], Кубарская Л. Г.[1,2], Пиотровский Л. Б.[1]

[1]*ФГБНУ «ИЭМ», г. Санкт-Петербург, e-mail: mashasemen@gmail.com*
[2]*ФГБУ Научно-клинический центр токсикологии им. академика С. Н. Голикова ФМБА, г. Санкт-Петербург*

Актуальность. Патологические состояния, характеризующиеся воспалительными процессами в ЦНС, во многом связаны с чрезмерной активацией NMDA–рецепторов и сопровождаются резким увеличением кальциевого тока внутрь клетки, что приводит к дисфункции митохондрий и активации программы клеточной гибели, обусловленных активностью именно экстрасинаптических NMDA-рецепторов, и реализуемой через их подтип NR2B. Весь этот процесс под названием эксайтотоксично-

сти инициирует множество необратимых реакций, приводящих в конечном итоге к увеличению внутриклеточного уровня свободнорадикальных соединений и гибели нейронов. Известные, на сегодняшний день, экзогенные лиганды ионотропных NMDA–рецепторов обладают побочными эффектами, побуждающими к созданию новых соединений, не влияющих на синаптическую пластичность и когнитивные функции мозга.

Синтезированный в ИЭМ ряд производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИДК) проявил свойства лигандов NMDA-рецепторов, что было подтверждено *in vitro* и *in vivo* исследованиями. Однако наличие полярных карбоксильных групп в молекуле ИДК являлось препятствием проникновения ее производных в ЦНС. Необходимость поиска соединений, обладающих свойствами пролекарства, для облегчения доставки производных ИДК в ЦНС представляет собой актуальную задачу настоящего исследования. Представленная работа посвящена сравнительному исследованию противосудорожной активности соединений, двух производных ИДК, одно из которых выполняет функции пролекарства.

Цель. Сравнить противосудорожную активность 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1, 2-а]имидазол-2,3-дикарбоновой кислоты (ИЭМ-2246) и N^4, N^5-(диметил)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1, 2-а]имидазол-2,3-дикарбоксамида (ИЭМ-2312) на модели NMDA-индуцированных судорог у мышей.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 80 беспородных мышах-самцах массой 25 – 30 грамм. Тестируемые вещества вводили мышам внутрибрюшинно в дозах 15 – 200 мг/кг за 10 мин до конвульсанта (NMDA, 200 мг/кг ($ЕД_{99}$), внутрибрюшинно). Контрольной группе вводили только NMDA. Фиксировали процент возникновения клонико-тонических судорог и наступления летальных исходов, оценивали стереотипию, тремор, «дикий бег», парциальные судороги, регистрировали позу Штрауба.

Результаты и их обсуждение. На модели NMDA-индуцированных судорог было показано, что все исследованные производные ИДК в диапазоне доз от 15 до 200 мг/кг проявляли противосудорожную активность различной степени выраженности. Кислота (ИЭМ-2246) в дозах 50 и 100 мг/кг достоверно снижала процент животных, у которых развивались клонико-тонические судороги, вызванные введением NMDA, в 2,3 и 5 раз соответственно.

Амид (ИЭМ-2312) в дозах 30 и 20 мг/кг снижал процент животных, у которых развивались клонико-тонические судороги, в 2,7 раз по сравнению с контролем, а в дозе 15 мг/кг — в 2 раза. При этом также достоверно уменьшался процент животных с проявлениями, характерными для последствий интоксикации NMDA: тремор головы и стереотипное поведение.

Выводы. Таким образом, на модели NMDA-индуцированных судорог показано, что перевод кислоты (ИЭМ-2246) в форму ее метиламида (ИЭМ-2312) позволяет сохранить свойства антагониста NMDA-рецептора и снизить эффективную дозу. Таким образом, препарат ИЭМ-2312 можно рассматривать в качестве потенциального пролекарства для соответствующей кислотной формы NMDA-лигандов.

Работа выполнена по ГЗ FGWG-2022-0004 Минобрнауки России 2022 – 2025.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-23

Изучение фармацевтико-технологических характеристик фармацевтической субстанции ГИЖ-298 с противосудорожной активностью

Буева В. В., Минаев С. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: vikabueva@yandex.ru

Актуальность. Политика импортозамещения подразумевает разработку новых отечественных лекарственных препаратов, в частности обладающих противосудорожной активностью.

Так, в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» синтезировано производное оксима 4-бензоилпиридина — оксалат О-2-морфолиноэтилоксим 4-бензоилпиридина (ГИЖ-298). В фармакологических исследованиях продемонстрирован широкий спектр противосудорожных эффектов ГИЖ-298, что представляет потенциальный интерес для разработки инновационного лекарственного средства.

Цель — изучение физико-химических и фармацевтико-технологических параметров фармацевтической субстанции ГИЖ-298. Полученные результаты позволят обозначить стратегию к созданию лекарственной формы.

Материалы и методы. ГИЖ-298 (ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова). Фармацевтическую субстанцию оценивали согласно стандартным методикам, описанным в Фармакопее ЕАЭС. Определение внешнего вида проводили визуальною, а также с использованием оптического микроскопа Levenhuk DTX 700 LCD. Потерю в массе при высушивании изучали на влагомере Sartorius MA–35, оценку степени сыпучести — на тестере определения сыпучести ERWEKA GTB с помощью угломера и на тестере насыпной плотности ERWEKA SVM. В качестве альтернативного метода оценки сыпучести рассчитывали индекс Carr's и коэффициент Hausner (USP).

Результаты и их обсуждение. Визуально субстанция ГИЖ-298 представляет собой порошок белого или почти белого цвета без запаха. ГИЖ-298 легко растворима в диметилсульфоксиде и воде (1:10), мало растворима в этаноле (1:1000) и практически нерастворима в хлороформе (1:100000).

Методом оптической микроскопии обнаружено, что ГИЖ-298 представляет собой смесь из нескольких фракций, в том числе колоннообразных, пластинчатых и игольчатых, представленных единично или в составе агломератов. Неоднородность частиц по размерам и форме может быть признаком неудовлетворительных фармацевтико-технологических характеристик, что в свою очередь может провоцировать расслоение, оказывая влияние на однородность дозирования фармацевтической субстанции.

Непосредственно результаты изучения параметров фармацевтико-технологических свойств получены следующие: сыпучесть — 0 г/с, угол естественного откоса — 39,00 ± 0,50°, насыпная плотность до уплотнения — 0,317 ± 0,011 г/см^3, насыпная плотность после уплотнения — 0,488 ± 0,017 г/см^3, индекс прессуемости Carr's — 35 %, индекс Hausner — 1,54, потеря в массе при высушивании — 1,47 ± 0,02 %. В ходе определения сыпучести ГИЖ-298 прилипала к стенкам воронки и электризовалась, порошок плохо высыпался из воронки.

Таким образом, подтверждена неудовлетворительная степень сыпучести ГИЖ-298, в связи с чем при разработке лекарственной формы для придания фармацевтической субстанции необходимых структурно-механических и биофармацевтических свойств, способствующих достижению требуемых фармакокинетических и фармакодинамических показателей, требуется введение вспомогательных веществ и выбор оптимальной технологии получения.

Выводы. Проведено изучение фармацевтической субстанции ГИЖ-298 с противосудорожной активностью. Получено, что субстанция обладает неудовлетворительными значениями физико-химических и фармацевтико-технологических параметров. В связи с этим целесообразным представляется введение вспомогательных веществ и выбор оптимальной технологии получения инновационного противосудорожного лекарственного средства ГИЖ-298.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-23a

Фармакологические эффекты производного индолинона — стимулятора растворимой гуанилатциклазы

Быков В. В.[1,2], Венгеровский А. И.[2], Удут В. В.[3] Хазанов В. А.[1]

[1]*ООО «Ифар», г. Томск, e-mail: preclin5_dep@iphar.ru*
[2]*Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, pharm-sibgmu@rambler.ru*
[3]*НИИФИРМ им. Е. Д. Гольдберга ТНИМЦ СО РАН, г. Томск, e-mail: ududtv@mail.ru*

Актуальность. Дефект сигнального пути оксид азота–растворимая гуанилатциклаза–циклический 3′,5′-гуанозинмонофосфат (NO–рГЦ–цГМФ), является важным звеном патогенеза эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, ишемических заболеваний сердца и головного мозга. Стимуляция этого сиг-

нального пути, направленная на восстановление функций сосудистого эндотелия, представляется перспективным способом лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель. Изучить в эксперименте фармакологические эффекты стимулятора рГЦ — производного индолинона, обозначенного шифром GRS.

Материалы и методы. Влияние соединения GRS на концентрацию цГМФ, активность рГЦ, изоферментов фосфодиэстеразы (ФДЭ) и эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) изучали в культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека и тромбоцитов крыс и человека. У крыс стока Sprague Dawley моделировали инфаркт миокарда и тромбоз глубоких вен, у спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR — фокальную ишемию/реперфузию головного мозга (ФИРГМ), у мышей линии C57BL/6 — атеросклероз. Животным вводили в желудок соединение GRS в эффективной дозе 10 мг/кг в 1 % растворе карбоксиметилцеллюлозы, контрольные животные получали этот растворитель.

Результаты и их обсуждение. В экспериментах *in vitro* производное индолинона GRS в концентрациях 1 – 10 мкМ увеличивало содержание цГМФ в тромбоцитах крыс в 2,3 – 3 раза, активность рГЦ — более чем в 2 раза, не влияло на активность eNOS и изоферментов 2, 3 и 5 ФДЭ. Следовательно, накопление цГМФ является результатом стимуляции рГЦ. Соединение GRS при курсовом лечебно-профилактическом введении крысам с экспериментальным инфарктом миокарда, развившемся на фоне высокого артериального давления, в 1,8 раза тормозило агрегацию тромбоцитов и улучшало сосудорасширяющую функцию эндотелия. Под влиянием соединения GRS коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) снижался до нормы, в 1,4 раза. У крыс с моделью ФИРГМ соединение GRS прямо ослабляло агрегацию тромбоцитов на 31 % и улучшало функции эндотелия с уменьшением КЭД в 1,2 раза. При однократном введении крысам с моделью тромбоза глубоких вен, вызванном перевязкой нижней полой вены, оно не слабее ривароксабана уменьшало массу венозного тромба на 66 %. У мышей с моделью атеросклероза, получавших в течение 4-х мес вещество GRS, количество ксантомных клеток в стенке восходящей аорты становилось меньше втрое, не возникали миграция макрофагов в стенку аорты, ее ремоделирование и фиброз, хотя в плазме не снижалось содержание холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Производное индолинона GRS при введении в желудок крысам быстро всасывается в кровь с достижением максимальной концентрации в плазме через 1 ч, не проникает через гематоэнцефалический барьер, поступает в грудное молоко, не кумулирует при многократном введении. Его абсолютная биодоступность — 23 %, связь с белками плазмы — 53 %. Соединение GRS выводится в неизмененном виде с мочой в количестве 2,5 %, с желчью — в количестве 0,3 % от введенной дозы. LD_{50} производного индолинона GRS у крыс и мышей превышает 5000 мг/кг. В хроническом токсикологическом эксперименте соединение GRS не повреждает функций и строения органов животных, не оказывает аллергизирующего, иммунотоксического, мутагенного и фетотоксического действия.

Выводы. Стимулятор рГЦ GRS оказывает в эксперименте выраженное антиагрегантное, сосудорасширяющее и органопротективное действие, характеризуется удобной для клинического применения фармакокинетикой и низкой токсичностью. Производное индолинона GRS перспективно для профилактики тромбоза артериального и венозного русла, терапии сердечно-сосудистых заболеваний и защиты органов от ишемического повреждения.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-24

Эффективность соединения диборнол (6,7 %) — гидроксиэтилированный крахмал при острой субтотальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс

Ваизова О. Е.[1], Алиев О. И.[2], Острикова О. И.[1], Чукичева И. Ю.[3], Кучин А. В.[3], Плотников М. Б.[2]

[1]*ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, e-mail: vaizova.oe@ssmu.ru*

[2]*НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга ТНМИЦ РАН, г. Томск, e-mail: aol67@yandex.ru*

[3]*Институт химии Коми научного центра Уральского отделения РАН, г. Сыктывкар, e-mail: kutchin-av@mail.ru*

Актуальность. В условиях ишемии/реперфузии головного мозга нарушаются реологические свойства крови, играющие важную роль в расстройствах микроциркуляции и гипоксии тканей. В этой связи патогенетически обоснованным является применение при реперфузионном синдроме препаратов, обладающих гемореологической активностью. Противоишемическая и гемореологическая активность диборнола показана на многих экспериментальных моделях, однако его низкая растворимость ограничивает применение при острых нарушениях кровообращения. Одним из способов повышения растворимости диборнола может являться его конъюгация с полимерными молекулами, однако сохранность фармакологической активности после конъюгации диборнола требует дополнительных исследований.

Цель. Исследовать влияние на локальный мозговой кровоток и спонтанную агрегацию эритроцитов соединения диборнол (6,7 %) — гидроксиэтилированный крахмал (ГЭК) при острой субтотальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 24 крысах-самцах сток Вистар массой 200 – 250 г. Моделирование субтотальной транзиторной ишемии головного мозга (СТТИГМ) осуществлялось двусторонней одномоментной окклюзией у крыс общих сонных артерий с реперфузией спустя 20 мин. Животных делили на 4 экспериментальные группы по 6 животных в группе. Группу (1) составили ложнооперированные животные, группу (2) — животные с СТТИГМ, получавшие физиологический раствор, группу (3) — животные с СТТИГМ, получавшие пентоксифиллин в дозе 4 мг/кг, группу (4) — животные с СТТИГМ, получавшие диборнол (6,7 %)-ГЭК в дозе 80 мг/кг. Препараты и физиологический раствор вводили в хвостовую вену в объеме 100 мкл двукратно: через 1 ч и 23 ч после реперфузии. Через 24 ч после реперфузии определяли локальный мозговой кровоток (ЛМК) и индекс агрегации эритроцитов. ЛМК определяли в области зрительной коры методом лазернойдопплеровской флоуметрии с использованием системы сбора данных MP150 производства «BiopacSystemInc» (США). Обработка данных осуществлялась с помощью программы «AcqKnowladge 4.2 for MP150». Агрегацию эритроцитов определяли на анализаторе «Rheoscan-AnD 300» (RheoMeditech. Inc., Республика Корея). Межгрупповое сравнение проводили при помощи критерия Краскела-Уоллиса и *U*-критерия Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. Через 20 мин после реперфузии ЛМК составлял в среднем 22 – 24 % от исходных значений. Двукратное введение Диборнол (6,7 %)-ГЭК способствовало восстановлению ЛМК через 24 ч после воспроизведения ишемии в группе (4) до 86+7 % от значений до операции, применение пентоксифиллина — до 81 ± 9 % в группе (3), спонтанно ЛМК восстановился группе (2) до 41 ± 6 %. Увеличение ЛМК в группах (4) и (3) было сопоставимым и достоверным по сравнению с недостаточно восстановившимся через 24 ч ЛМК в группе (2). СТТИГМ также сопровождалась повышением агрегации эритроцитов почти в два раза до 39,4 ± 2,8 % в группе (2) по сравнению с 25,7 ± 1,5 % в группе (1). Диборнол (6,7 %)-ГЭК статистически значимо снизил индекс агрегации эритроцитов у животных группы (4) по сравнению со значениями в группе (2) с39,4 ± 2,8 до 28,0 ± 1,7 соответственно ($p < 0,05$).

Выводы. Диборнол (6,7 %) — ГЭКна модели ишемии/реперфузии головного мозга у крыс повышает локальный мозговой кровоток и ограничивает гиперагрегацию эритроцитов.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-25

Искусственный интеллект в поиске фармакологически активных веществ

Васильев П. М.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: pvassiliev@mail.ru

Актуальность. В настоящее время методы искусственного интеллекта, основанные на технологиях искусственных нейронных сетей, широко применяются для оптимизации поиска новых лекарственных веществ. В системе PubMed за 2018 – 2023 гг. реферировано 1139 статей, посвященных этой проблеме.

Цель. Анализ применения в мировой практике и в собственных исследованиях методов искусственного интеллекта в поиске in silico новых фармакологически активных соединений.

Материалы и методы. Обучающие выборки для нейросетевого моделирования включали литературные данные о структуре 31822 известных веществ, экспериментально изученных на следующие виды фармакологической активности и ADMET-свойств: 1) RAGE-ингибирующую, анксиолитическую, гипогликемическую, снижающую LPS-интоксикацию, тромбин-ингибирующую; 2) канцерогеность, мутагенность, генотоксичность, эндокринотоксичность, всасываемость через ЖКТ, почечный клиренс. Входными нейронами служили энергии докинга в значимые биомишени, фрагментные QL-дескрипторы, энергии молекулярных орбиталей, физико-химические параметры. В качестве архитектуры нейронной сети был выбран двухслойный перцептрон с узким горлом. Проводили обучение консенсусных и единичных классификационных и регрессионных нейросетевых моделей. По итогам обучения на объединенной выборке рассчитывались: для классификационных моделей общая прогностическая точность F_0 и ее достоверность по биномиальному критерию p; для регрессионных моделей — коэффициент множественной корреляции R и его достоверность по нормальному критерию p. С использованием построенных нейросетевых моделей выполнен виртуальный скрининг 3347 новых соединений различных химических классов на 5 видов фармакологической активности.

Результаты и их обсуждение. Всего было обучено ~380 тыс. нейросетей и для указанных видов активности сформированы 6 консенсусных и 3 единичных классификационных и 2 регрессионных нейросетевых моделей. Средняя прогностическая точность 6 консенсусных классификационных моделей составила для RAGE-ингибирующей, анксиолитической, гипогликемической, снижающей LPS-интоксикацию, тромбин-ингибирующей активностей и генотоксичности $F_0 = 98{,}2$ %, $F_0 = 98{,}8$ %, $F_0 = 96{,}4$ %, $F_0 = 90{,}9$ %, $F_0 = 92{,}4$ % и $F_0 = 80{,}2$ %, соответственно. Прогностическая точность 3 единичных моделей составила для канцерогености, мутагенности и эндокринотоксичности $F_0 = 89{,}4$ %, $F_0 = 78{,}7$ %, $F_0 = 84{,}5$ %, соответственно. Для всех показателей достоверность $p < 1{\cdot}10^{-15}$. Коэффициент множественной корреляции 2 регрессионных моделей составил: для всасываемости через ЖКТ $R = 0{,}908$; для почечного клиренса $R = 0{,}708$. Для обоих показателей $p < 5{\cdot}10^{-7}$. В результате виртуального скрининга 3347 новых соединений на 5 видов фармакологической активности найдено 1317 (39,3 %) перспективных соединений. Коэффициент обогащения составил 2,54 раза.

Выводы. Показана высокая эффективность использования нейросетевых методов искусственного интеллекта для направленного поиска in silico новых фармакологически активных веществ: RAGE-ингибиторов для лечения осложнений при сахарном диабете и болезни Альцгеймера; анксиолитиков нетрадиционного действия; мультитаргетных гипогликемических соединений для лечения сахарного диабета типа 2; веществ, предотвращающих развитие цитокинового шторма при COVID-19, соединений с прямым антикоагулянтным действием.

Исследования выполнены при финансовой поддержке грантов РФФИ № 18-015-00499, № 20-015-00164, РНФ № 20-13-00029, Минобрнауки России № 075-15-20-777.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-25a

Сравнение эффектов пикамилона и конъюгата ГАМК с арахидоновой кислотой (АК-ГАМК) на модели билатерального перманентного стеноза сонных артерий (БС) у крыс

Васильева Е. В.[1], Абдуллина А. А.[1], Кондрахин Е. А.[1], Гнездилова А. В.[1], Ганьшина Т. С.[1], Мирзоян Р. С.[1], Грецкая Н. М.[2], Безуглов В. В.[2], Ковалёв Г. И.[1]

[1]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: msvb2006@yandex.ru*

[2]*ФГБУН Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва*

Актуальность. Известно, что цереброваскулярная недостаточность может приводить к когнитивным нарушениям [Танашян, 2018], что делает актуальным поиск препаратов, улучшающих мозговое кровообращение, препятствующих развитию структурных повреждений ткани мозга, а также восстанавливающих когнитивный дефицит при подобных патологиях, которые связаны с глутаматной и ГАМК-эргической системами [Car and Wis´niewski, 1998].

Целью данной работы стало сравнить влияние пикамилона (50 мг/кг/день, в/б) и АК-ГАМК (2 мг/кг/день, в/б) на когнитивные функции крыс в тесте закрытый крестообразный лабиринт (ЗКЛ) и характеристики ГАМКА- и NMDA-рецепторов (Р) коры их мозга после недельного введения на фоне БС.

Материалы и методы. Исследования проводили на самцах белых нелинейных крыс массой 250 – 300 г. У наркотизированных (хлоралгидрат 350 мг/кг, в/б) крыс производили БС [Гнездилова, 2022]. Животным изучаемые вещества первый раз вводили через 30 мин после операции, затем в течение недели один раз в сутки, после чего крыс тестировали в ЗКЛ [Salimov, 1999], сразу после испытания декапитировали, выделяли префронтальную кору для последующего радиолигандного анализа, по результатам которого рассчитывали величины Bmax (плотность мест связывания) и Kd (сродство лиганда к рецепторам).

Результаты и их обсуждение. Из предыдущих экспериментов известно, что через неделю после БС у крыс наблюдается ухудшение когнитивных способностей (уменьшение PatrlN), увеличение плотности ГАМКА-Р на 37 % и уменьшение NMDA-Р на 25 % в коре мозга [Абдуллина, 2023]. Недельное введение пикамилона и АК-ГАМК на фоне патологии восстанавливает исследовательскую активность в тесте ЗКЛ (PatrlN: БС = 1:75 ± 0.09; БС+Пикамилон = 2,00 ± 0,13; БС+АК-ГАМК = 2,1 ± 0,2, $p < 0{,}05$, критерий Вальда – Вольфовица). В радиолигандном анализе *in vitro* оба вещества не проявили сродства к NMDA-Р, а пикамилон — и к ГАМКА-Р. По величине максимальной степени ингибирования (I_{max}) [Hawkinson, 1996] связывания [3H]-мусцимола с ортостерическим сайтом ГАМКА-Р АК-ГАМК в 2 – 3 раза уступает мусцимолу. Пикамилон в условиях БС увеличивает плотность NMDA-Р в коре на 15 % (2971 ± 69 фмоль/мг белка, $p < 0{,}05$, F-тест) относительно патологии (2580 ± 103 фмоль/мг белка), не влияя при этом на величину Bmax ГАМКА-Р. После субхронического введения крысам конъюгата АК-ГАМК на фоне БС величина Bmax у NMDA-Р не изменяется, у ГАМКА-Р снижается на 17 % (799 ± 10 фмоль/мг белка, $p < 0{,}05$, F-тест) относительно патологии (961 ± 9 фмоль/мг белка). Следует отметить, что плотность NMDA- и ГАМКА-Р в коре под влиянием пикамилона и АК-ГАМК, соответственно, стремится к уровню интактных животных. Таким образом, исследуемые вещества на фоне патологии восстанавливают когнитивные функции, которые нарушаются у крыс, подвергнутых БС, но можно предположить, что реализуют они этот эффект через разные рецепторные системы: пикамилон — через NMDA-, АК-ГАМК — через ГАМКА-эргические механизмы, причем последний может делать это, напрямую взаимодействуя с рецепторами, в связи с наличием определенного аффинитета.

Выводы. 1) Пикамилон и АК-ГАМК на фоне БС улучшают исследовательское поведение крыс в тесте ЗКЛ, ухудшающееся при моделировании патологии. 2) В радиолигандном анализе *in vitro* АК-ГАМК уступает мусцимолу по величине I_{max} в 2 – 3 раза. 3) Пикамилон увеличивает плотность NMDA-Р, а АК-ГАМК уменьшает плотность ГАМКА-Р коры мозга крыс, подвергнутых БС; эффект веществ стремится к восстановлению рецепторного уровня интактных животных.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-26

Влияние антиоксидантного препарата мексидола на ульцерогенное действие нестероидных противовоспалительных препаратов

Васильчук А. Г., Иванова Е. А., Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: Jimlev@mail.ru

Актуальность. В мире более 30 млн. человек вынуждены принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [Fendric A. M. et al, 2018], и часто эти пациенты сталкиваются с побочными эффектами НПВП, обусловленными их механизмом действия — ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ). Так, неселективные ингибиторы ЦОГ повышают риск гастродуоденальных кровотечений в 2 – 4 раза и при 4-недельном приеме вызывают изъязвления желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у 27 – 44 % пациентов [Brooks J. et al, 2013; Каратеев А. Е. и др., 2018].

Интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ) является одним из звеньев патогенеза вызываемых НПВП гастродуоденальных повреждений. Участие ПОЛ в их развитии дает основание для гипотезы о том, что использование совместно с НПВП препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, позволит повысить безопасность применения НПВП. Ранее было показано, что мексидол в комбинации с противосудорожными препаратами повышает их эффективность и безопасность [Бадалян О. Л., 2004].

Цель. Оценка ульцерогенного побочного эффекта НПВП — неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака (Д) и селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба (Э) — и влияния мексидола (М) на этот побочный эффект НПВП.

Материалы и методы. Опыты проводили на белых аутбредных крысах массой 240 – 280 г. Ульцерогенное действие НПВП и влияние на него М оценивали на модели гастротоксичности при 3-дневном (один раз в день) пероральном (п/о) введении ацетилсалициловой кислоты (АК) в дозе 150 мг/кг [Новиков В. Е. и др., 2010], вызывающем умеренно выраженные повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ). На первом этапе работы оценивали влияние М (25 мг/кг), НПВП (1 и 10 мг/кг) и их комбинаций с М при однократном п/о введении за 1 час до 3-го введения АК. На втором этапе работы изучали влияние 3-кратного п/о (один раз в день) введения препаратов на аспириновую гастротоксичность (АГ): препараты вводили за час до каждого введения АК. Повреждения СОЖ оценивали визуально в баллах по модифицированной нами шкале [Bae D.-K. et al, 2011], подсчитывая для каждой крысы суммарный балл повреждений СОЖ.

Результаты и их обсуждение. При 1-кратном введении М значимого влияния на АГ не оказал. Д в дозе 10 мг/кг, но не в дозе 1 мг/кг значимо усиливал выраженность вызванных АК повреждений СОЖ. Комбинации М с Д (1, 10 мг/кг) не усиливали выраженность повреждений СОЖ. Э в дозах 1 и 10 мг/кг и комбинации Э с М значимо не влияли на АГ.

При 3-кратном введении М не усиливал ульцерогенного действия ни АК, ни НПВП. При применении комбинации Д (10 мг/кг) с М наблюдали тенденцию к снижению выраженности повреждений СОЖ по сравнению с группой крыс, которым вводили значимо усугублявший гастротоксичность Д (10 мг/кг). Комбинации Д (1 мг/кг) или Э (1 мг/кг) с М не оказывали значимого влияния на АГ. Э в дозе 10 мг/кг при 3-кратном введении значимо усиливал ульцерогенное действие АК, а его применение совместно с М предупреждало этот эффект: усиления АГ не наблюдалось.

Выводы. При однократном п/о введении Д (10 мг/кг, но не 1 мг/кг) усиливает АГ у крыс. М (25 мг/кг) не оказывает значимого влияния на АГ, но снижает ульцерогенное действие Д (10 мг/кг). Э (1 и 10 мг/кг) и его комбинации с М на АГ не влияют.

При трехкратном п/о введении Д и Э (10 мг/кг, но не 1 мг/кг) усиливают выраженность повреждений СОЖ крыс с АГ. М (25 мг/кг) при введении с НПВП (10 мг/кг) снижает их ульцерогенное действие.

Таким образом, применение антиоксидантного препарата мексидола в малой дозе (25 мг/кг) совместно НПВП (10 мг/кг) обеспечивает их более безопасное применение за счет снижения выраженности ульцерогенного эффекта НПВП.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-26a

Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов и их комбинаций с мексидолом на артериальное давление у крыс

Васильчук А. Г., Иванова Е. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: Jimlev@mail.ru

Актуальность. По данным Росстата за 2020 год наиболее распространенной причиной смерти (44 % всех случаев) в России являются болезни системы кровообращения. Большинство пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), вынуждены получать фармакотерапию пожизненно. Однако, у таких пациентов достаточно часто возникает потребность в лечении сопутствующих заболеваний, и это может влиять на фармакотерапию ССЗ [Danelich I. M. et. al., 2015]. Например, для купирования боли и воспаления им часто назначают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако курсовое применение НПВП повышает риск смертности пациентов с перенесённым инфарктом миокарда [Gislason G. H. et. al., 2006]. НПВП ингибируют фермент метаболизма арахидоновой кислоты циклооксигеназу (ЦОГ), и в результате уменьшается повышенное при воспалении образование простагландинов (ПГ). Также ПГ участвуют в регулировании других физиологических функций, например, ПГ E2 и I2 обеспечивают цитопротекцию. ПГ I2 преобладает в эндотелии сосудов, ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызывает расширение сосудов и предотвращает пролиферацию гладкомышечных клеток, а ингибирование ЦОГ снижает уровень ПГ в почках, и, как следствие, происходит нарушение почечной гемодинамики [Lucas G. N. C. et. al., 2019]. В свою очередь, это приводит к повышению артериального давления (АД), [Schwartz J. I. et. al., 2007]. Доказано, что антиоксидантные средства усиливают антиэкссудативное действие НПВП [Хазанов В. А, 2002]. Мексидол (М) обладает антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови [Воронина Т. А., 2009] и в малой дозе (25 мг/кг) усиливает противовоспалительное действие неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака натрия (Д) и селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба (Э) в дозе 1 мг/кг до уровня, регистрируемого при их введении в дозе 10 мг/кг [Ivanova E. A. et. al., 2021].

Цель. Оценка влияния М на действие НПВП — Д и Э — на АД при их курсовом пероральном введении.

Материалы и методы. Опыты проводили на белых аутбредных крысах-самцах массой 240 – 280 г. Препараты вводили перорально (ежедневно, 1 раз в сутки) на протяжении 21 суток: Д в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг (в ходе эксперимента доза была снижена до 5 мг/кг в связи с гибелью животных), Э в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг. М в дозе 25 мг/кг вводили как отдельно, так и в комбинации с НПВП в дозе 1 мг/кг. Регистрацию АД проводили до введения препаратов, на 14 и 21 сутки их введения у неанестезированных крыс неинвазивно с помощью окклюзионной хвостовой манжеты. Пред каждым тестированием осуществляли 15-минутную адаптацию животных. У каждого животного показатели систолического давления (СД) и диастолического давления (ДД) регистрировали трижды, вычисляя затем их среднее значение.

Результаты и их обсуждение. Показатели АД до начала курсового введения препаратов: СД — 126 – 134 мм рт. ст.; ДД 86 – 104 мм рт. ст. Через 2 недели АД в контрольной группе не изменилось. Д (1 и 10 мг/кг) через 2 недели введения не изменял АД, а после 3-х недель введения в дозе 5 мг/кг значимо увеличивал ДД на 25,2 %. Через 2 недели введения Э (1 и 10 мг/кг) наблюдали повышение АД, но оно было статистически незначимо, однако через 3 недели его введения оно уже было значимо повышенным. Так, при введении Э 1 мг/кг ДД повышалось на 21,5 %, СД — на 19,2 %; при введении Э 10 мг/кг ДД повышалось на 28,2 %, СД — на 18,2 %. М значимого влияния на АД не оказывал, однако применение его комбинации с Э (1 мг/кг) в течение 3-х недель предупреждало повышение АД.

Выводы. Д (5 мг/кг) и Э (1 и 10 мг/кг) при курсовом введении (21 сутки) повышают АД у крыс. М не влияет на АД, а комбинация Э с М предупреждает его повышение. Таким образом, применение М (в малой дозе) в комбинации с НПВП позволит уменьшить их дозы и обеспечить большую безопасность приема НПВП, в частности, снижая их побочное действие на АД.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-27

Разработка 1-го в классе антидепрессанта на основе регуляции TrkB-зависимых процессов

Вахитова Ю. В., Зайнуллина Л. Ф., Калинина Т. С., Луста А. Ю., Гудашева Т. А., Середенин С. Б.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: juvv73@gmail.com

Актуальность. Многочисленные нейробиологические исследования указывают на то, что дефицит BDNF и нарушения BDNF-зависимой трансдукции сигнала являются ключевыми компонентами патогенеза хронического стресса и депрессивных расстройств. В доклинических исследованиях было выявлено, что экзогенное введение BDNF вызывает антидепрессивно-подобные эффекты и предотвращает действие хронического стресса. Предполагается, что терапевтический эффект большинства антидепрессантов, различных по механизмам действия, ассоциирован с их позитивным влиянием на систему BDNF/TrkB-зависимого сигнального пути и последующей активацией механизмов нейропластичности. В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова» разработан перорально доступный низкомолекулярный лиганд TrkB рецептора ГСБ-106 (бис-(*N*-моносукцинил-*L*-серил-*L*-лизин)гексаметилендиамид), имитирующий фрагмент 4-й петли BDNF. В серии поведенческих тестов и краткосрочных моделей были установлены антидепрессивные свойства ГСБ-106, требующие дальнейшего анализа фармакодинамики соединения в условиях трансляционных *in vivo* моделей депрессивно-подобного поведения.

Цель. Изучение антидепрессивной активности ГСБ-106 на модели непредвиденного хронического умеренного стресса (НХУС) при сопоставлении поведенческих эффектов и влияния на содержание BDNF и сайт-специфического фосфорилирования TrkB в гиппокампе и префронтальной коре мышей BALB/c.

Материалы и методы. НХУС моделировали в течение 28 дней, на 29 день стресса начинали вводить исследуемые соединения (26 введений *per os*) — ГСБ-106 (1 мг/кг), препарат сравнения амитриптилин (10 мг/кг), контрольный раствор и продолжали процедуру стрессирования животных. Тест Порсолта был проведен через 60 мин после 26-го введения. Содержание BDNF и фосфорилирования TrkB оценивали Вестерн-блот анализом с использованием сайт-специфичных антител ($pTyr^{706/707}$, $pTyr^{515}$, $pTyr^{816}$) через 24 ч после последнего введения соединений.

Результаты и их обсуждение. ГСБ-106, который начинали применять после 28 дней хронического стресса и продолжали использовать на фоне продолжающегося стресса (26 последовательных введений), уменьшал периоды иммобилизации в 2,5 раза по сравнению с группой контроля ($p \leq 0{,}0001$), что свидетельствует об антидепрессивном эффекте. ГСБ-106 восстанавливал вызванное процедурой НХУС снижение уровня BDNF в префронтальной коре и гиппокампе животных. ГСБ-106 на фоне сформированного депрессивно-подобного поведения в модели НХУС повышает уровень BDNF в префронтальной коре и гиппокампе и индуцирует сайт-специфическое фосфорилирование TrkB рецептора (увеличение содержания $pTrkB^{706/707}$ в префронтальной коре, выраженное повышение уровня $pTrkB^{816}$ в обеих исследованных структурах, при отсутствии изменений уровня фосфорилирования $pTrkB^{515}$), паттерн которого схож с таковым при действии известных антидепрессантов.

Выводы. В совокупности, полученные данные свидетельствуют о способности ГСБ-106 устранять проявления депрессивно-подобного поведения за счет нормализации содержания BDNF, сниженного вследствие продолжительного стрессирования животных, а также позитивной сайт-специфичной регуляции активности TrkB рецептора. На основании собственных результатов и анализа литературных данных можно предположить, что димерный миметик BDNF ГСБ-106, являясь лигандом TrkB рецепторов, при хроническом введении стимулирует TrkB-зависимый синтез эндогенного BDNF в условиях дефицита нейротрофина, обусловленного продолжительным стрессом.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-27a

Разработка экспериментальной модели для изучения хинон редуктазы 2 как фармакологической мишени

Вербовая Е. Р., Кадников И. А., Логвинов И. О., Антипова Т. А., Воронин М. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: verbkaterina@gmail.com

Актуальность. Окислительный стресс рассматривается как один из основных механизмов повреждения макромолекул клеток при нейродегенерации. Патогенез нейродегенеративных заболеваний на разных этапах включает автоокисление катехоламинов с образованием их хинонных производных. Перспективной мишенью для разработки новых эффективных средств лечения нейродегенеративных заболеваний может быть фермент хинонредуктаза 2 (NQO2) — цитозольный флавопротеин, катализирующий двух электронное восстановление пара- и орто-хинонов. Особенностью восстановления NQO2 хинонных производных катехоламинов является запуск цикла реакций с образованием АФК. Участие NQO2 в патогенезе нейродегенеративных заболеваний согласуется с повышением экспрессии гена NQO2 у пациентов с болезнью Альцгеймера и болезнью Паркинсона. Гомодимер фермента образует регуляторный сайт, идентифицированный как мелатониновый рецептор третьего типа (MT_3 рецептор). Мелатонин, эндогенный лиганд регуляторного сайта NQO2, как и известные экзогенные лиганды, например, афобазол и его основной метаболит М-11, ингибируют фермент (Kadnikov I. A. et al. 2014, doi: 10.1007/s11094-014-0993-y; Kadnikov I. A. et al. 2018, doi: 10.24411/2587-7836-2018-10020). Принимая во внимание данные о патофизиологической роли NQO2, закономерно предположить, что ингибирование фермента способно вызывать нейропротекторное действие за счёт уменьшения продукции АФК и ослабления свободно-радикальных процессов (Voronin M. V. et al. 2021, doi: 10.3390/ijms222313061).

Цель. Для изучения NQO2 как фармакологической мишени разработать *in vitro* экспериментальную модель с использованием нейрональной катехоламинергической клеточной линии, экспрессирующей NQO2, и высокочувствительных методов детекции окислительного повреждения.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на культуре клеток нейробластомы человека SH-SY5Y. Окислительное повреждение клеток моделировали нейротоксином 6-гидроксидофамином (6-OHDA). Содержание белка NQO2 определяли методом вестерн-блот. Ферментативную активность NQO2 определяли по убыванию флуоресценции селективного косубстрата фермента BNAH. Окислительное повреждение клеток оценивали по фрагментации ядерной ДНК методом щелочного гель-электрофореза единичных клеток (метод ДНК-комет). Влияние 6-OHDA на жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ-теста.

Результаты и их обсуждение. Подтверждена экспрессия белка NQO2 в культуре клеток SH-SY5Y (Hussein D. et al. 2009). Показано снижение жизнеспособности клеток через 6, 12 и 24 ч после инкубации с 6-OHDA в концентрациях 100, 150 и 200 мкМ. Наименьшая эффективная концентрация 6-OHDA составила 100 мкМ, что соответствует литературным данным (Lin L. et al. 2017). Уровень окислительного повреждения клеток возрастал с увеличением времени инкубации с 6-OHDA и концентрации нейротоксина. Показано, что при всех длительностях инкубации с 6-OHDA усиление окислительного повреждения клеток согласуется с возрастанием ферментативной активности NQO2. Установлено, что инкубация клеток с 6-OHDA длительностью 6 и 12 ч не влияет на экспрессию NQO2. Однако, содержание белка NQO2 возрастает при 24-часовой инкубации клеток с 6-OHDA в концентрациях 50 и 100 мкМ.

Выводы. 1. Вызванные 6-OHDA окислительное повреждение и снижение жизнеспособности клеток SH-SY5Y сопровождаются увеличением ферментативной активности NQO2. 2. Инкубация клеток SH-SY5Y с 6-OHDA длительностью 24 ч вызывает усиление экспрессии NQO2. Разработанная экспериментальная модель соответствует требуемым критериям и пригодна для оценки эффектов ингибиторов NQO2 *in vitro*.

Работа выполнена в рамках Государственного задания, тема FHFG-2022-0001.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-28

Перспективные нелипидные флотирующие агенты для технологии гастроретентивных систем доставки лекарственных средств

Виноградов В. П., Тишков С. В., Блынская Е. В., Алексеев К. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: vladim.vinogradoff2013@gmail.com

Актуальность. Гастроретентивные, или задерживающиеся в желудке, системы доставки лекарственных средств (ЛС), представляют собой реализацию основных направлений по улучшению пероральных лекарственных форм (ЛФ), таких как адресная доставка и модифицированное высвобождение активных фармацевтических субстанций (АФС). Одним из перспективных представителей систем данного типа являются плавающие, или флотирующие, ЛФ, среди которых наименьший риск эвакуации в нижележащие отделы желудочно-кишечного тракта имеют системы с изначально низкой плотностью. Данное свойство, как правило, обеспечивается за счёт использования специальных вспомогательных веществ (ВВ). Применяемые с такой целью агенты относятся к различным классам липидов, которые за счёт низкого значения истинной плотности позволяют добиться высокой плавучести. Однако гидрофобные свойства указанной группы ВВ не позволяют применять такие распространенные методы получения таблетированных ЛФ, как влажная, влагоактивированная грануляция и грануляция в псевдоожиженном слое, с водой в качестве увлажняющей жидкости, усложняя технологический процесс и условия производства необходимостью пользоваться органическими растворителями. Кроме того, ВВ липидной природы могут неблагоприятно влиять на высвобождение и биодоступность АФС. Описанные недостатки возможно избежать с использованием ВВ, обеспечивающих низкую плотность ЛФ за счёт сохранения пористости после стадии прессования.

Цель. Проведение комплекса испытаний по подбору гидрофильных ВВ, обеспечивающих низкую плотность таблетированной ЛФ после прессования.

Материалы и методы. Объект — ВВ, условием включения которых в исследование были значения показателей насыпной плотности до и после уплотнения меньше 1 г/см^3 и широкое применение в технологии таблеток, соответственно были отобраны: натрий карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, кросповидон, поливинилпирролидон (ПВП), этилцеллюлоза, кроскармеллоза натрия, низкозамещённая гидроксипропилцеллюлоза, лактозы моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза, коповидон, изомальт, маннитол, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата 1:1, двухосновный кальция фосфат безводный, в качестве сравнения использовались широко применяемые в технологии плавающих ЛФ липидные ВВ, такие как стеариновая кислота, глицерила дибегенат и гидрогенизированное растительное масло. Навески 0,15 г перечисленных ВВ спрессовывали с помощью плоскоцилиндрических пуансонов на ручном гидравлическом прессе. Определение плотности уплотнённых порошков проводилось расчётным методом с помощью предварительного измерения высоты и диаметра цилиндра с использованием микрометра, масса определялась путём взвешивания на аналитических весах (AND GH-252, Япония).

Результаты и их обсуждение. Применение ВВ липидной природы, обеспечивающих низкую плотность ЛФ, сужает спектр допустимых методов получения таблеток, без использования органических увлажняющих веществ, до прямого прессования и экструзии. Однако в результате испытаний было показано, что в диапазоне давления прессования от ≈102 кгс (1 кН) до ≈306 кгс (3 кН) плотность меньшую или равную плотностям ВВ сравнения демонстрировали: кросповидон (при давлении менее ≈363 кгс (3,56 кН)), сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата 1:1 (при давлении менее ≈212 кгс (2,08 кН)), ПВП при давлении менее ≈185 кгс (1,81 кН)).

Выводы. Исходя из результатов испытаний, среди ВВ, широко применяемых в технологии таблеток, были отобраны потенциальные флотирующие агенты, которые при определенных параметрах прессования обладают большей или сравнимой с липидными ВВ способностью обеспечивать плавучесть ЛФ.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-28a

Поиск новых экспериментальных подходов для профилактики дисэлементоза у жителей Северных территорий с помощью персонализированного минерального комплекса

Виноградова И. А., Варганова Д. В., Жукова О. В., Матвеева Ю. П.

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск, e-mail: irinav@petrsu.ru

Актуальность. Жизнедеятельность человека тесным образом связана с химическим составом среды обитания и содержанием в ней различных макро- и микроэлементов, которые участвуют в формировании целого ряда важнейших адаптивных механизмов организма человека, включая функционирование таких жизненно важных систем, как сердечно-сосудистая, дыхательная, пищеварительная, иммунная, эндокринная. В Северных регионах проблема дисбаланса макро- и микроэлементов в организме человека стоит наиболее актуально, так как территории Севера существенно отличаются от центральных районов России природно-климатическими, биогеохимическими, диетологическими и адаптационными характеристиками, что является фактором риска развития скрытых и выраженных элементозов. В этой связи наряду с детализацией биоэлементного профиля населения Северных территорий требуются новые решения в области профилактики и коррекции региональных дисэлементозов. Коррекция региональных дисэлементозов на данный момент возможна только с помощью доступных на фармацевтическом рынке витаминно-минеральных и минеральных комплексов, чей состав не учитывает особенностей элементного дисбаланса у жителей Северных районов.

Цель работы — исследование динамики изменений физиологических и морфологических параметров организма лабораторных крыс в условиях экспериментального дисэлементоза при использовании персонализированного минерального комплекса для жителей Северных территорий.

Материалы и методы. В эксперименте было использовано 300 крыс Вистар обоего пола. Расчет дозировки действующих веществ минерального комплекса проводился на единицу массы тела животного, согласно дозировкам действующих веществ, указанным в Патенте на изобретение RU 2688682 C1 «Мультиминеральный комплекс для профилактики и коррекции региональных микроэлементозов у жителей северных территорий». Проводили определение острой и хронической токсичности, аллергизирующего действия согласно стандартным методикам, а также безопасности (физиологические и биохимические неинвазивные тесты). Статистическую обработку производили с использованием пакетов статистических программ STATGRAPH и STADIA.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования острой и хронической токсичности изучаемого минерального комплекса у животных, и посмертное макроскопическое исследование свидетельствуют о хорошей переносимости комплекса. В ходе исследований не удалось установить токсических доз (LD50). Не было обнаружено патофизиологических изменений в общем состоянии и поведенческих реакциях испытуемых животных. Внешний вид, состояние шерстного покрова, двигательная активность, психоэмоциональные проявления опытной группы не отличались от группы контроля. Не было выявлено достоверных различий в динамике массы тела, потребления корма и воды, общем анализе мочи, ЭКГ между животными исследуемых групп и контрольной группой. Доказана низкая аллергизирующая способность исследуемого минерального комплекса.

Выводы. Таким образом, доказана эффективность и безопасность мультиминерального комплекса для снижения уровня заболеваемости, связанного с дефицитом макро- и микроэлементов. Полученные данные создают базис для внедрения минеральных комплексов в практику с целью упреждающей и текущей профилактики региональных дисэлементозов.

Исследование выполнено за счет гранта РНФ № 22-25-20216 (https://rscf.ru/project/22-25-20216/), проводимого совместно с Республикой Карелия с финансированием из Фонда венчурных инвестиций Республики Карелия.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-29

Изучение влияние фабоматизола на внутрисердечную гемодинамику в условиях острой ишемии миокарда

Вититнова М. Б., Барчуков В. В., Цорин И. Б., Крыжановский С. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: mb-vit@yandex.ru

Актуальность. Оценка взаимосвязи между давлением в желудочках и их объемом, так называемая «петля PV», рассматривается как эталонный метод для изучения механики сердца, который позволяет получить значимую информацию об особенностях кардиопротективного действия препаратов.

Цель. Изучение влияния фабоматизола (афобазола) на внутрисердечную гемодинамику в условиях острой ишемии миокарда.

Материалы и методы. Опыты проводили на анестезированных беспородных крысах-самцах массой 180 – 200 г. Животные были рандомизированы на 2 группы: 1 (n = 13) — контроль, 2 (n = 7) — фабоматизол (15 мг/кг, в/в, в 1 мл физ. раствора) за 5 минут до перевязки коронарной артерии. Крысы 1 группы по аналогичной схеме получали 1 мл физ. раствора.

Оценку влияния фабоматизола на внутрисердечную гемодинамику проводили методом «петля PV», отображающим 4 фазы сердечного цикла: изоволюметрическое сокращение, ударный объем, изоволюметрическое расслабление и пассивное заполнение, и показывающим соотношение конечного систолического давления и объема. Для измерения внутрисердечной гемодинамики использовали катетер (SPR-838, Millar Instruments, США), который вводили в левый желудочек сердца (ЛЖ). Сигналы с устройств приема электрической активности сердца (Hugo Sachs Electronic, Германия) и давления-объёма (Millar MPVS ultra, США) коммутировались в устройстве сбора данных (ADInstruments PowerLab 8/35, Австралия). Значимость различий определяли с помощью дисперсионного анализа повторных измерений с дальнейшей обработкой методами множественных сравнений по Дункану.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные свидетельствует о том, что конечно-систолический объем ЛЖ (Ves) у контрольных животных к 45-й мин после перевязки увеличивается на 28 %, тогда как у животных, получавших фабоматизол, практически не меняется — $p < 0{,}05$; конечно-диастолический объем ЛЖ (Ved) контрольных и леченных животных увеличивается соответственно на 11 % и на 5 %. Сравнение Ves и Ved позволяет говорить о том, что у контрольных крыс, в отличие от животных, получавших фабоматизол, развивается постинфарктное ремоделирование ЛЖ и создаются предпосылки для перегрузки объемом, формирования систолической дисфункции и постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Динамика изменения фракции выброса (EF) подтверждает вышеприведенное предположение, поскольку у контрольных животных EF снижается на 21 %, тогда как у леченных практически не изменяется ($p > 0{,}05$), т.е. у получавших фабоматизол животных сократительная функция миокарда практически не страдает на фоне ишемии. Максимальная скорость изоволюмической релаксации ЛЖ у контрольных крыс увеличивается на 38 %, а у леченных практически не изменяется — $p < 0{,}05$ Таким образом, у контрольных животных в существенной мере нарушается пластическая функция миокарда и формируется тенденция к гиперкинезии сердечной мышцы, что не наблюдается у леченых крыс. Максимальная скорость изменения изоволюмического объема ЛЖ, характеризующая максимальную скорость выброса ЛЖ, у контрольных животных снижается на 6 %, тогда как у леченных животных она незначительно увеличивается.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что фабоматизол в условиях острой ишемии миокарда в определенной мере стабилизирует внутрисердечную гемодинамику.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-29a

Gq-связанные рецепторы астроцитов — потенциальные терапевтические мишени для лечения болезни Альцгеймера

Власова О. Л.[1], Герасимов Е. И.[1], Безпрозванный И. Б.[1,2]

[1]*Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский Политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: olvlasova@yandex.ru*

[2]*Отделение физиологии юго-западного медицинского центра Техасского университета, Даллас, США*

Актуальность. Болезнь Альцгеймера (БА) — одно из самых распространенных в мире нейродегенеративных заболеваний. В ходе ее развития ослабевают синаптические контакты в головном мозге, особенно в гиппокампе, и, как следствие, возникают серьезные когнитивные отклонения. Регулировать данные изменения сложно, воздействуя непосредственно на нейроны, поскольку в результате зачастую получается их излишнее перевозбуждение или недостаточная стимуляция. Известно, что астроциты являются активными участниками трехчастного синапса, могут «подстраиваться» в плане воздействия только под ту группу нейронов, активность которой необходимо изменить. В ответ на «запросы» нейронов в ходе распространении [Ca^{2+}] волн в астроцитах происходит выброс глиотрансмиттеров, которые в дальнейшем модулируют активность нейронов. Они, также, регулируют во внеклеточной среде концентрацию глутамата. Таким образом, астроциты представляют собой перспективную терапевтическую мишень.

Цель работы. Использовать преимущества оптогенетики для избирательного воздействия, как на *ex vivo*, так и *in vivo* уровне, на метаботропные Gq-связанные рецепторы, экпрессированные в астроцитах гиппокампа мышей с генетической моделью болезни Альцгеймера. Оценить влияние направленной стимуляции Gq-рецепторов на электрофизиологическую функцию нейронов, силу синаптических контактов и когнитивные способности мышей с генетической моделью болезни Альцгеймера линии 5xFAD.

Материалы и методы. Объект исследования — трансгенные мыши с моделью болезни Альцгеймера — линия 5xFAD. Основные методы: иммуногистохимическое окрашивание, оптогенетика, метод локальной фиксации потенциала, метод регистрации долговременной потенциации, поведенческие тесты (тест на условно-рефлекторное замирание, водный лабиринт Морриса), вестерн-блоттинг.

Результаты и их обсуждения. Проведенные исследования показали, что в ответ на оптогенетическую стимуляцию астроглиальных клеток, трансдуцированных вирусом AAV5 GfaABC1D opto-a1AR-EYFP (кодирует Gq-связанный метаботропный рецептор), происходит потенциация полевых возбуждающих постсинаптических потенциалов (пВПСП) в области гиппокампа [Gerasimov [et al.], 2021], восстанавливается нарушенная долговременная потенциация (LTP) у трансгенных мышей линии 5xFAD и значительно активируется ранняя экспрессия генов (cRel, Arc, Fos, JunB, and Egr1) в срезах гиппокампа [Maltsev [et al.], 2022]. Были получены, также, результаты по восстановлению когнитивных способностей у мышей с моделью болезни Альцгеймера в тесте на условно-рефлекторное замирание. Можно предположить, что в соответствии с предположениями о тесных нейрон-глиальных взаимодействиях, при значительном изменения активности нейронов в ходе развития БА, появляется возможность ее регулировать через клетки астроглии.

Выводы. Таким образом, в работе определена новая терапевтическая мишень — Gq-связанный метаботропный рецептор астроцитов, при воздействии на которую светом зафиксированы положительные изменения в работе нейронов как на *ex vivo*, так и *in vivo* уровне. В дальнейшем, с учетом возможностей практической медицины для ее стимуляции можно применять и другие менее инвазивные подходы, например, хемогенетические.

Работа поддержана в рамках государственного задания FSEG-2023-0014.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-30

Мнемотропные эффекты дипептидного миметика фактора роста нервов в норме и на модели болезни Альцгеймера

Волкова А. А.[1,2], Поварнина П. Ю.[1], Гудашева Т. А.[1]

[1]*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова», Москва*
[2]*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, e-mail: volk3012@gmail.com*

Актуальность. Фактор роста нервов (NGF) — представитель семейства нейротрофинов, которые способствуют пролиферации, дифференцировке и поддержанию жизнеспособности и функционирования нейронов. В литературе имеется большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих о высоком терапевтическом потенциале NGF для лечения болезни Альцгеймера (БА). Применение нативного белка в клинике ограничено неудовлетворительными фармакокинетическими свойствами и нежелательными побочными эффектами.

В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова на основе оригинальной гипотезы (Гудашева Т. А. и др., 2010) о том, что фармакофорными являются наиболее экспонированные участки петлеобразных структур нейротрофинов, чаще всего центральные участки их бета-изгибов, был сконструирован и синтезирован димерный дипептидный миметик 4-й петли NGF гексаметилендиамид бис-(моносукцинил-L-глутамил-L-лизина) (ГК-2). Методом Вестерн-блот анализа на клетках HT-22 было показано (Гудашева Т. А., Антипова Т. А. и др, 2014, Gudasheva T. A., 2020), что ГК-2 активирует специфические для NGF тирозинкиназные TrkA рецепторы и их PI3K/AKT и PLCγ пострецепторные сигнальные каскады, без активации MAPK/ERK.

Цель. Изучить влияние ГК-2 на память крыс в норме и в условиях скополаминовой модели БА.

Материалы и методы. Дипептид ГК-2 синтезирован в лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств (м.м. = 830.92, т.пл. = 120 – 128°C; $[\alpha]_D^{22}$ — 47.0° (с 0.1; H_2O)). Мнемотропную активность ГК-2 оценивали в тесте распознавания нового объекта на крысах. В качестве критерия памяти использовали коэффициент дискриминации, который рассчитывали по формуле: $(T_н - T_з)/(T_н + T_з)$, где $T_н$ — время исследования нового объекта, $T_з$ — время исследования знакомого объекта. Тест проводили через 1 ч и 24 ч после ознакомления животных с объектами (для регистрации определяли краткосрочной и долговременной память соответственно).

Для оценки активности ГК-2 в физиологических условиях, дипептид вводили за 24 ч до ознакомления крыс с объектами внутрибрюшинно (в/б) в дозах 0,1; 0,5; 1,0 и 5,0 мг/кг.

БА моделировали хроническим введением скополамина в физиологическом растворе (2 мг/кг, в/б 32 дня). Параллельно со скополамином, животным в/б вводили ГК-2, растворенный в дистиллированной воде, в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг. На 32-й — 33-й дни проводили тест распознавания нового объекта.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что ГК-2 при остром введении в физиологических условиях статистически значимо улучшал только долговременную память в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг и не влиял на краткосрочную память. В дозах 0,1 и 5,0 мг/кг дипептид был неактивен. Таким образом, выявлена куполообразная зависимость мнемотропного эффекта ГК-2 от дозы, характерная для регуляторных пептидов. В условиях экспериментальной БА выявлено статистически значимое ухудшение долговременной памяти крыс, получавших скополамин, по сравнению с контрольной группой. Дипептид ГК-2 в дозе 1,0 мг/кг полностью противодействовал этому нарушению.

Выводы. Дипептид ГК-2 улучшает долговременную память крыс в физиологических условиях и в условиях скополаминовой модели БА.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшей разработки дипептида ГК-2 в качестве потенциального лекарственного средства для терапии БА.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-30a

Изучение антикомпульсивной активности производного 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 и баклофена

Волкова А. В., Кудряшов Н. В., Шимширт А. А., Наплёкова П. Л., Мокров Г. В., Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: volk16@inbox.ru

Актуальность. Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) — психическое расстройство, характеризующееся наличием обсессий и/или компульсий, приводящих к выраженному дистрессу или социальной дезадаптации. Известно, что определенную роль в патогенезе ОКР может играть дисрегуляция тормозящих и возбуждающих процессов в коре головного мозга, ассоциированных с $ГАМК_B$- и NMDA-рецепторами. Установлено, что баклофен, агонист $ГАМК_B$-рецепторов, подавляет компульсивно-подобное поведение и двигательную активность мышей в тесте «Закапывание шариков» в дозе 10 мг/кг. Однако, эффекты баклофена в малых дозах, в которых может отсутствовать влияние на двигательную активность, изучены не были. В то же время в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» было синтезировано производное 4-фенилпирролидона, обладающее противосудорожным эффектом, механизм которого может быть обусловлен взаимодействием с $ГАМК_B$-рецепторами. Вышеизложенное обусловливает актуальность изучения антикомпульсивной активности ГИЖ-290 и баклофена (в малых дозах) в тесте «Закапывание шариков».

Целью исследования являлось изучение влияния ГИЖ-290 и баклофена на компульсивно-подобное поведение и двигательную координацию мышей.

Материалы и методы. Исследование проведено на 97 самцах ICR мышей массой 22 – 25 г. ГИЖ-290 (0,01; 0,1 и 5 мг/кг) (эксперимент 1), баклофен (0,1; 1 и 5 мг/кг) (эксперимент 2) и флуоксетин (ФЛК, 20 мг/кг) вводили в/б за 30 мин до тестов. Животным контрольной группы в/б вводили эквивалентный объем (0,1 мл/10 г массы тела) 0,9 % раствора NaCl. Компульсивно-подобное поведение оценивали в тесте «Закапывание шариков», двигательную координацию — в тесте «Вращающийся стержень». Полученные результаты проверяли на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка, после чего данные были представлены в виде M ± SEM или Me (Q1; Q3). Отличия между группами определяли по методу однофакторного ANOVA с последующим множественным сравнением по критерию Тьюки, либо Краскела-Уоллиса с последующим множественным сравнением в тесте Данна.

Результаты и их обсуждение. В эксперименте 1 в тесте «Вращающийся стержень» животные контрольной группы удерживались на стержне в течение 212 (178, 240) с. ФЛК и ГИЖ-290 во всех исследуемых дозах не оказывали значимого влияния на этот параметр. В эксперименте 2 животные контрольной группы удерживались на стержне 240 (222; 240) с, баклофен в дозе 5 мг/кг сокращал время удержания животных на стержне установки в 4,9 раза ($p < 0,001$), что, по-видимому, обусловлено миорелаксирующим эффектом препарата. В тесте «Закапывание шариков» животные контрольной группы закапывали 17,0 ± 1,0 шариков в эксперименте 1. ФЛК уменьшал этот параметр в 42,5 раза ($p < 0,001$), а ГИЖ-290 — в 2,4 раза в дозе 0,01 мг/кг ($p < 0,001$), в 2,3 раза в дозе 0,1 мг/кг ($p < 0,001$) и в 2 раза в дозе 1 мг/кг ($p < 0,01$) по сравнению с животными контрольной группы. В эксперименте 2 животные контрольной группы закапывали 15,0 (9,0; 17,0) шариков, а ФЛК полностью подавлял это поведение ($p < 0,001$). Баклофен также полностью подавлял компульсивно-подобное поведение мышей в дозе 5 мг/кг ($p < 0,001$), а в дозе 1 мг/кг — уменьшал количество зарытых шариков в 15 раз ($p < 0,05$) по сравнению с животными контрольной группы.

Выводы. (1) Производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 обладает антикомпульсивной активностью во всех исследуемых дозах в тесте «Закапывание шариков» и не оказывает влияния на двигательную координацию мышей. (2) Баклофен подавляет компульсивно-подобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков» в дозах 1 и 5 мг/кг. (3) Баклофен нарушает двигательную координацию мышей в тесте «Вращающийся стержень» в дозе 5 мг/кг.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-31

Влияние солей 2-этил-6-метил-3-оксипиридина на динамику качества жизни в процессе лучевой терапии после хирургического лечения рака эндометрия

Волчегорский И. А.[1], Важенин А. В. [1], Алексеева А. П.[2]

[1]*ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, e-mail: volcheg@yandex.ru*
[2]*ГБУЗ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, 454087, г. Челябинск, e-mail: hramluk_ap@mail.ru*

Актуальность. Прогресс в лечении онкологических заболеваний привел к улучшению прогноза для жизни даже у пациентов с III-IV стадиями опухолевого роста. Пролонгирование жизни таких больных зачастую связано со значительным снижением её качества. Это обусловливает уменьшение комплаентности больных, ведущее к прогрессированию онкологического заболевания с ухудшением прогноза для жизни. Перспективными лекарственными средствами (ЛС) для поддержания качества жизни (КЖ) на приемлемом уровне являются соляно- и янтарнокислые соли 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (эмоксипин и мексидол, соответственно), применение которых в послеоперационной терапии больных раком молочной железы существенно улучшало КЖ. Это свидетельствует об актуальности дальнейшего изучения КЖ–корригирующего потенциала солей 2-этил-6-метил-3-оксипиридина и поиска оптимального соединения данной группы для использования в онкологической практике.

Цель. Сравнительный анализ влияния соляно-, яблочно- и янтарнокислой солей 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (эмоксипина, этоксидола и мексидола) на динамику КЖ в процессе лучевой терапию после хирургического лечения рака эндометрия (РЭ).

Материалы и методы. План исследования была одобрен этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 17.01.2020 года). 96 пациенток, включенных в исследование, были разделены на 4 группы, Больным I-ой группы («активная плацебо-терапия») проводили ежедневное внутривенное капельное введение 400 мл 0,9 % раствора NaCl. Больные II-IV-ой групп ежедневно получали эквиобъемные инфузии изучаемых ЛС, разведенных в изотоническом растворе NaCl. Пациенткам II-ой группы ежесуточно вводили 150 мг (0,87 ммоль) эмоксипина. Больные III-ей группы ежедневно получали 225 мг (0,83 ммоль) этоксидола. Пациенткам IV-ой группы раз в сутки вводили 225 мг (0,88 ммоль) мексидола. Во всех группах инфузионная терапия начиналась одновременно с лучевой терапией и продолжалась 14 дней. Динамику КЖ оценивали с помощью «acute recall» варианта генерического опросника SF-36 и четвертой версии РЭ-специфичного опросника FACT-En.

Результаты и их обсуждение. Лучевая терапия после хирургического лечения РЭ вызывала ухудшение КЖ. Наиболее выраженное снижение (на 20 – 30 %; $P < 0{,}001$) было отмечено для таких компонентов КЖ как «VT — жизненная активность» (по SF-36) и «PWB — физическое благополучие» (по FACT-En). Курсовое введение изученных ЛС предотвращало негативное влияние лучевой терапии на КЖ по SF-36, вызывая прирост «VT — жизненной активности», «SF — социального функционирования», «MH — психического здоровья», «PH — физического компонента здоровья» и «MH — психологического компонента здоровья» на 4 – 93 % по сравнению с «активной плацебо-терапией» ($P < 0{,}001$). Наиболее выраженный прирост (в 3 – 4 раза; $P < 0{,}001$) отмечен для «RP — ролевого физического функционирования» и «RE — ролевого эмоционального функционирования». Одновременно наблюдалось улучшение показателей FACT-En, проявившееся нарастанием «PWB — физического благополучия», «EWB — эмоционального благополучия», показателя добавочной шкалы для больных РЭ («EnCS») и интегрального показателя FACT-En («TS») на 13 — 38 % по сравнению с «активной плацебо-терапией» ($P < 0{,}001$). Во всех случаях изученные ЛС вызывали КЖ-протекторный эффект сопоставимой выраженности ($P = 0{,}123 – 1{,}00$).

Вывод. Эмоксипин, этоксидол и мексидол обладают равновыраженным КЖ-протекторным действием на этапе послеоперационной лучевой терапии РЭ.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-31a

Генно-инженерные биологические препараты для лечения аутовоспалительных заболеваний, мировые тенденции и опыт Красноярского края

Вольф Н. Г.[1,2], Веселова О. Ф.[1]

[1]*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, e-mail: nata-vlf@mail.ru*
[2]*КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»*

Актуальность. Аутовоспалительные заболевания — это генетически детерминированные патологические состояния, характеризуются хроническим воспалением. Клинические проявления АВЗ значительно снижают качество жизни пациентов за счет рецидивирующей гипертермии, развития неврологических нарушений, глухоты, задержки физического развития, а также приводят к жизнеугрожающим осложнениям, к которым относится амилоидоз. В основе аутовоспалительных заболеваний лежит избыточная активность провоспалительных цитокинов: ИЛ-1; ИЛ-6; ИЛ-18; ФНО-а; ИФН-g. Настоящим прорывом для лечения пациентов с аутовоспалительными заболеваниями явилось появление генно-инженерных биологических препаратов, влияющих на основные патогенетические звенья этих заболеваний, что привлекает внимание к особенностям их фармакодинамики, фармакокинетики, терапевтическим целям, побочным эффектам.

Цель. На основе литературных данных и опыта ведения пациентов с аутовоспалительным заболеваниями, проживающих в Красноярском крае провести фармакологическую характеристику генно-инженерных препаратов: Канакинумаб, Анакинра, Тоцилизумаб, Адалимумаб, Этанерцепт.

Материалы и методы. Анализ отечественных и зарубежных публикаций о применении препаратов, влияющих на провоспалительные цитокины при АВЗ, опыт применения данных препаратов у 10 пациентов Красноярского края: 6 пациентов с TRAPS (периодическим синдромом, ассоциированным с фактором некроза опухоли альфа), 1 пациент с колхицин резистентной семейной средиземноморской лихорадкой, 2 пациента с CAPS (криопирин-ассоциированным периодическим синдромом), 1 пациент с синдромом DADA-2 (дефицитом аденозин-дезаминазы –2).

Результаты и их обсуждение. Препарат Канакинумаб: человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к интерлейкину 1β. Связываясь с ИЛ1β блокирует взаимодействие его с рецепторами и последующую активацию ИЛ-6, ЦОГ-2, препятствует развитию воспалительного процесса, продукции сывороточного амилоида. Применяется в виде подкожного введения с периодичностью 1 раз в 4 – 8 недель. Побочные эффекты повышение частоты инфекционных заболеваний, боли в животе, реакция в месте введения, нейтропения, тромбоцитопения. Данный препарат получают 8 пациентов с АВЗ, проживающие на территории Красноярского края с хорошим результатом, побочных эффектов, заставивших прекратить терапию не отмечалось. Анакинра — рекомбинантная версия антагониста рецептора ИЛ1αиβ. Конкурентно ингибирует связь ИЛ с рецепторами. Применяется в виде ежедневного подкожного введения с развитием эффекта через 3 – 7 часов, T 1/2 4 – 6 часов. Побочные эффекты: повышение частоты инфекционных заболеваний, реакция в месте введения, нейтропения, протеинурия, повышение холестерина. В Красноярском крае к настоящему моменту не применялся. Препараты-блокаторы ФНО-α (Адалимумаб, Этанерцепт) и блокатор интерлейкина-6 применяются при АВЗ в случае неэффективности, непереносимости блокаторов ИЛ-1, при наличии активных системных проявлений, артрита. В Красноярском крае пациент с синдромом DADA-2 получает препарат Этанерцепт. Одному из пациентов с CAPS была назначена терапия препаратом блокатором ИЛ-6 Тоцилизумабом в связи с выраженными системными проявлениями.

Выводы. На сегодняшний день существует несколько таргетных препаратов, способных эффективно контролировать клинические проявления у пациентов с АВЗ, опыт 10 пациентов Красноярского края свидетельствует о высокой эффективности и безопасности применения препаратов-блокаторов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-32

Экспериментальное изучение остеогенной активности хорионического гонадотропина человека

Вольхин Н. Н., Смирнов Н. А., Курчинский Д. Д., Бондарев Р. А.

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль, e-mail: nnvolkhin@ysmu.ru

Актуальность. Переломы являются достаточно распространенной патологией. По различным оценкам их доля составляет от 6 до 10 % всех травм. Основными способами лечения данной патологии на сегодняшний день остаются хирургические методики. Вместе с тем, включение в комплексное лечение переломов лекарственных препаратов способно существенно повысить эффективность лечебных мероприятий.

Наиболее эффективные из этих препаратов (стероидные анаболики, кальцитонин и бисфосфонаты) обладают большим количеством побочных эффектов. В связи с этим поиск новых безопасных средств с выраженной остеогенной активностью является весьма актуальным.

Цель. Оценить малоизученную остеогенную активность хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) при различных способах его введения.

Материалы и методы. Проведены две серии экспериментов на модели дырчатого перелома средней трети диафиза бедренной кости у белых беспородных крыс. В первой серии опытов исследовали остеогенную активность препаратов при подкожном введении. После моделирования перелома 40 животных разбили на 4 группы: первой ежедневно вводили ХГЧ (500 МЕ/кг), второй — Мексидол (50 мг/кг), третьей — однократно вводили Резокластин (150 мкг/кг), четвёртой, контрольной, ежедневно вводили 0,9 % раствор NaCl в сопоставимых объемах.

Во второй серии экспериментов оценивали способность препаратов влиять на регенерацию костной ткани при их нанесении на интрамедуллярную металлоконструкцию для остеосинтеза с пористым покрытием из гидроксиаппатита. Для этого после формирования перелома 40 животных разбили на 5 экспериментальных групп. Первой группе в костномозговой канал поврежденной кости вводили импланты, вымоченные в растворе ХГЧ (5000 МЕ/мл), второй — в растворе Мексидола (50 мг/мл), третьей — в растворе Резокластина (0,8 мг/мл), четвёртой — в растворе витамина D3 (15 000 МЕ/мл), пятой, контрольной — в растворе 0,9 % NaCl. Изменение скорости восстановления костной ткани контролировалось методом цифровой рентгенографии по уменьшению зоны костного дефекта и частоте полных заращений перелома к концу эксперимента. Рентгенография производилась на 1-е, 14-е и 28-е сутки после формирования экспериментального перелома. Безопасность проводимого лечения оценивали по показателю выживаемости и среднему приросту массы тела животных в группе к концу эксперимента.

Результаты и их обсуждение. Эффективность препаратов при инъекционном введении по показателю увеличения прироста костной ткани по сравнению с контролем распределилась следующим образом: Мексидол (+63,6 %), ХГЧ (+131,8 %), Резокластин (+197,7 %). Доля полных заращений костного дефекта составила в контрольной группе — 0, в группе Мексидола — 20 %, ХГЧ — 30 %, Резокластина — 100 %. Однако, инъекции Резокластина при этом проявили высокую токсичность, выразившуюся в отставании набора массы и 20 %-й летальности крыс, чего не наблюдалось в остальных группах.

Эффективность препаратов, нанесённых на металлоконструкции, по показателю прироста костной ткани по отношению к контролю возрастала в ряду: витамин D3 (+36,5 %), Мексидол (+63,5 %), ХГЧ (+115,4 %), Резокластин (+163,5 %). Процент полных заращений костного дефекта составил для контроля и витамина D3 — 12,5 %, Мексидола — 25 %, ХГЧ — 50 %, Резокластина — 100 %. Токсичность Резокластина при локальном применении выразилась только в отставании набора массы тела животных.

Выводы. Применение ХГЧ, как инъекционно, так и при нанесении на металлоконструкции показало себя в проведенном исследовании эффективным и при этом вполне безопасным способом лечения переломов. Внутрикостный способ применения бисфосфонатов способен снизить их токсичное влияние по сравнению с инъекциями.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-32a

Вычисление фармакофорных моделей лигандов сигма1-рецептора

Воробьева Т. Ю., Пантилеев А. С., Мокров Г. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: vorobjewa.tan2017@yandex.ru

Актуальность. Сигма-1 (σ1) рецепторы локализуются преимущественно на мембране эндоплазматического ретикулума, где они играют модулирующую роль во внутриклеточной передаче сигналов Ca^{2+}. Также σ1-рецепторы модулируют активность некоторых ионных каналов (K^+ и Ca^{2+}) и нейротрансмиттерных систем, главным образом в глутаматергической нейротрансмиссии. В соответствии с их широко распространенной модулирующей ролью лиганды σ1-рецептор является привлекательной терапевтической мишенью для создания перспективных лекарственных средств для лечения нейропсихотропных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. На сегодняшний день установлено, что многие психоактивные препараты проявляют высокое сродство к σ1-рецепторам, включая антипсихотическик галоперидол, антидепрессанты флувоксамин и сертралин.

Целью работы являлась кластеризация существующих лигандов σ1 рецепторов по химическим подгруппам и вычисление набора фармакофорных моделей оптимальных σ1-докированных конформаций соединений этих кластеров. Данная задача актуальна для последующего дизайна новых высокоаффинных лигандов σ1-рецепторов.

Материалы и методы. Поиск лигандов σ1-рецепторов осуществлялся с использованием баз данных и поисковых систем PubMed, SciFinder, Reaxys, BindingDB, Zink, Guide to Pharmacology. Молекулярный докинг соединений проводился программе Schrцdinger Glide v8.1 с использованием 3D-структур σ1-рецептора в комплексах с соединениями PD144418 (5HK1),4-IBP (5HK2), NE-100 (6DK0) и (+)-pentazocine (6DK1), взятых из PDB. Расчет 3D фармакофорных моделей осуществлялся в программе Schrцdinger Phase.

Результаты и их обсуждение. С использованием структурных поисковых систем и баз данных нами было отобрано около 250 высокоаффинных лигандов σ1-рецептора. Кластеризация этих молекул позволила выделить следующие основные подклассы лигандов: биароматические ациклические амины, биароматические производные пиперазина и пиперидина, моноароматические производные пиперазина, пиперидина и алкил- и диалкиламинов, производные адамантана, би- и моноароматические спироциклические азот-содержащие соединения, диазобициклические структуры и производные тетрагидро-3-бензазепина. Молекулярный докинг выявленных молекул с четырьмя комплексами σ1-рецептора с различными лигандами (PDB ID: 5HK1, 5HK2, 6DK0, 6DK1) позволил определить их наиболее активные конформации, которые затем были использованы для расчета фармакофорных моделей каждого идентифицированного кластера σ1-лигандов. В результате был вычислен набор фармакофорных моделей σ1-лигандов в которых ключевыми элементами являлись ароматические фармакофоры, гидрофобные группы, доноры и акцепторы водородной связи. Определено оптимальное 3D-расположение фармакофорных элементов в каждой модели. Важно отметить, что в моделях различных структур фиксировались сходные фармакофорные элементы с близкими расстояниями и углами между ними.

Выводы. Собрана библиотека известных высокоаффинных σ1-лигандов. Соединения этой библиотеки были кластеризованы по подклассам и были продокированы в σ1-рецепторы для выявления оптимальных наиболее аффинных конформаций. На основании этих конформаций были рассчитаны фармакофорные модели каждого кластера, которые в дальнейшем могут быть использованы для более точного конструирования новых потенциальных лигандов σ1-рецептов.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-33

Шаперон Sigma1R — новая мишень для фармакологической регуляции

Воронин М. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: dnamed@mail.ru

Актуальность. Нейродегенеративные заболевания (НЗ), тревожно-депрессивные расстройства часто коморбидны и включают общие звенья патогенеза, такие как нарушения упаковки белков, нейромедиаторных систем, энергетического гомеостаза клеток, повреждение клеточных мембран. Для основных НЗ пока не существует эффективного лечения. Большинство современных психотропных средств у значительной части пациентов не вызывают ожидаемого терапевтического действия и обладают побочными эффектами. Перспективными стратегиями нейротропной фармакотерапии являются создание мультитаргетных лекарственных средств и препаратов, регулирующих функции шаперонов. Примером синтеза этих фармакологических стратегий является разработанный в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» анксиолитик афобазол — лиганд шаперона Sigma1R (Ki = 5,9 мкМ), регуляторных сайтов хинон редуктазы 2 (NQO2, MT_3 рецептор; Ki = 0,97 мкМ) и МАО-А (Ki = 3,6 мкМ). Дополнительно афобазол обладает нейропротекторными и антидепрессивными свойствами. Шаперон Sigma1R преимущественно локализован в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) и способен к активации в условиях ЭПР стресса или действия агонистов. Основными следствиями активации Sigma1R являются (1) усиление упаковки белков, (2) внутриклеточная транслокация и регуляция функциональной активности рецепторов, ионных каналов, ферментов цитоплазматической мембраны, (3) транспорт липидов и ремоделинг клеточных мембран. Таким образом, лигандная активация Sigma1R способна препятствовать патогенезу нейродегенеративных заболеваний, тревожных и депрессивных расстройств. Однако вклад Sigma1R в фармакодинамику афобазола не изучен.

Цель. Охарактеризовать вклад Sigma1R в нейротропные эффекты афобазола.

Материалы и методы. Внутриклеточное перераспределение Sigma1R *in vitro* изучали иммунофлюоресцентным окрашиванием. Рецепторные свойства Sigma1R оценивали радиолигандным методом *ex vivo*. *In vitro* окислительное повреждение моделировали инкубацией клеток с субстратами NQO2. Окислительное повреждение оценивали по фрагментации ядерной ДНК методом ДНК-комет. Эмоционально-стрессовое воздействие моделировали в тесте «открытое поле». Тревожное поведение животных оценивали в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ). Болезнь Паркинсона (БП) *in vivo* моделировали унилатеральным интрастриатным введением 6-гидроксидофамина мышам. Координацию мышей оценивали в тесте «вращающийся стержень». Количество содержащих тирозингидроксилазу нейронов (TH+) в чёрной субстанции (SNc) определяли иммуногистохимическим окрашиванием. Дофамин (ДА) в стриатуме определяли методом ВЭЖХ.

Результаты и их обсуждение. В экспериментах *in vitro* и *ex vivo* показана способность афобазола вызывать внутриклеточное перераспределение Sigma1R, которое согласуется с активацией Sigma1R. В *in vitro* моделях окислительного повреждения сходно с агонистом Sigma1R PRE-084 афобазол проявлял цитопротекторные свойства, которые ослаблялись антагонистом Sigma1R BD-1047. Анксиолитический эффект афобазола в тесте ПКЛ устранялся антагонистами Sigma1R BD-1047 и NE-100. Профилактическое и терапевтическое введение афобазола опытным животным в *in vivo* модели БП сходно с PRE-084 вызывало нейропротекторное действие, нормализуя координацию движений, число TH+ нейронов в SNc и уровень ДА в повреждённом стриатуме. BD-1047 препятствовал нейропротекторной активности афобазола и PRE-084.

Выводы. 1. Афобазол обладает свойствами агониста Sigma1R. 2. Sigma1R вносит вклад в цитопротекторную активность афобазола. 3. Sigma1R вовлечён в анксиолитическое действие афобазола. 4. Sigma1R опосредует нейропротекторную активность афобазола в *in vivo* модели БП.

Работа выполнена в рамках Государственного задания (тема FHFG-2022-0001).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-33a

Антиоксиданты, антигипоксанты. Традиционные и новые мишени

Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: voroninata38@gmail.com

Приоритет в раскрытии роли свободно-радикальных процессов в организме принадлежит Н. Н. Семенову, который в 1956 г получил за эти исследования Нобелевскую премию, а Н. М. Эмануэлем и его учениками (Е. Б. Бурлакова, Л. Д. Смирнов и др.) было впервые показано, что антиоксиданты могут использоваться для поиска среди них лекарственных препаратов, и были созданы дибунол и эмоксипин (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорид). Приоритет в создании и изучении класса антигипоксантов — препаратов, повышающих устойчивость к гипоксии и устраняющих сопутствующий ей энергодефицит, принадлежит В. М. Виноградову, М. Н. Кондрашовой, Л. Д. Лукьяновой, С. В. Оковитову. В настоящее время эндогенные и экзогенные антиоксиданты и антигипоксанты широко применяются в лечебной практике.

В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова был синтезирован, изучен и внедрен в 1997 г. в лечебную практику препарат комбинированной структуры — (2–этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат (ЭМОП-С — МНН, товарное название мексидол), сочетающий свойства антиоксиданта и антигипоксанта. Наличие в структуре препарата 2–этил-6-метил-3-оксипиридина обеспечивает антиоксидантные и мембранотропные свойства. Препарат подавляет НАДФН2-зависимое (ферментативное) и аскорбатзависимое перекисное окисление липидов, повышает активность глутатионпероксидазы, снижает активность NO-синтазы и уменьшает глутаматную эксайтотоксичность. ЭМОП-С изменяет фосфолипидный состав в синаптосомальных мембранах мозга и в митохондрий (увеличивает содержание фосфатидилсерина, фосфатидилинозита и уменьшает содержание фосфатидилхолина), изменяет физико-химический свойства мембраны, ее вязкость, что приводит к изменению конформации и работы рецепторов, ферментов, каналов и других мембраносвязанных белковых субъединиц. ЭМОП-С увеличивает сродство ацетилхолинового рецептора к ацетилхолину, что определяет его ноотропные свойства и повышает связывание Н3-диазепама с бензодиазепиновым сайтом ГАМК-А рецептора — системы, участвующей в реализации анксиолитического и противосудорожного действия веществ (Середенин С. Б. и соавт., 1987).

Недавно выявлены новые мишени действия антигипоксантов, чему способствовало открытие в 2004 г сукцинатных рецепторов (SUCNR). Показано, что индукция SUCNR1 активирует внутриклеточные сигнальные пути, индуцирующие PGC-1α — ключевой регулятор митохондриогенеза и ангиогенеза, который является коактиватором ядерных респираторных транскрипционных факторов NRF1 и NRF2, факторов ERRs, PPARs. Установлено, что ЭМОП-С вызывает индукцию SUCNR1 и PGC-1α и увеличивает в мозге уровень каталитических субъединиц дыхательных ферментов митохондрий (NDUFV2, SDHA, cyt b, COX1), АТФ-синтазы и фактора роста эндотелия сосудов VEGF (Кирова Ю. И., Шакова Ф. М, Романова Г. А., Воронина Т. А., 2018, 2020). Наряду с этим, выявлена способность ЭМОП-С при гипоксии и ишемии препятствовать повышению уровня транскрипционного фактора HIF-1α в коре мозга и увеличивать количество редокс- чувствительного фактора Nrf (Якушева Е. А. и соавт. 2017, 2018). Политаргетный механизм действия ЭМОП-С определяет широкий спектр его эффектов: противоишемический, антигипоксический, анксиолитический, ноотропный, антиалкогольный, противосудорожный, антистрессорный, антидепрессивный и др. (Воронина и соавт., 1986 – 2022).

Внедрение в лечебную практику антиоксидантов и антигипоксантов с мультитаргетным механизмом действия, обеспечивающим широкий спектр эффектов, позволяет улучшить стратегию терапии заболеваний, сопровождающихся оксидативным стрессом, гипоксией и нейродегенерацией.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-34

Влияние мексидола на выживаемость, неврологические и когнитивные дефициты и оксидативный стресс, возникающие у крыс в острый и восстановительный периоды ишемического и геморрагического инсультов

Воронина Т. А., Крайнева В. А., Золотов Н. Н., Литвинова С. А., Котельникова С. О., Вальдман Е. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова»

Актуальность. Основные патогенетические механизмы «гипоксического, ишемического каскада», возникающего при ишемическом (ИИ) и геморрагическом (ГИ) инсультах и приводящего к разрушению клеток в целом одинаковы. Отличие заключается лишь в том, что при ИИ процесс до определенной степени ограничен зоной локального отсутствия кровотока и объемом ишемической полутени. При ГИ соприкосновение крови с тканью мозга ведет к тотальной ишемии, прогрессированию отека-набухания головного мозга. Особое место среди терапевтических средств, применяемых при хронической ишемии мозга, ИИ и ГИ, занимают препараты с политаргетным действием, которые воздействуют на ключевые патогенетические звенья процесса, приводящего к гибели клетки. Одним из таких препаратов является 2–этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат (ЭМОП-С — МНН, товарное название мексидол), сочетающий свойства антиоксиданта и антигипоксанта, который был синтезирован и изучен в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова.

Материалы и методы. Исследование проводили на половозрелых аутбредных крысах самцах массой 250 – 270 г. Моделирование ИИ (перевязка 2-х сонных артерий) и ГИ (локальный ауто-ГИ в области внутренней капсулы мозга) проводили согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012). Оценивали динамику выживания крыс после ИИ и ГИ, неврологический дефицит (шкала Stroke-index McGrow, тест вращающегося стержня), когнитивный дефицит (тест условного рефлекса пассивного избегания), а также в плазме крови и гомогенатах коры головного мозга определяли ТБК-активные продукты. Мексидол (курс, 150 мг/кг, внб) водили в острый и восстановительный периоды инсультов.

Результаты и их обсуждение. Мексидол при курсовом применении в острый и восстановительный периоды как ИИ, так и ГИ в различные сроки (сутки, 7, 14, 21 сутки) после моделирования инсультов достоверно повышает выживаемость животных, уменьшает проявления неврологических дефицитов по шкале McGrow (манежные движения, парезы 1 – 4 конечностей, параличи нижних конечностей, боковое положение), устраняет отдельные моторные судорожные проявления, восстанавливает нарушение координации движений (тест вращающегося стержня) и улучшает нарушенные процессы обучения и памяти. Показано, что у крыс с инсультом мексидол нормализует концентрации ТБК-активных продуктов в крови и гомогенатах коры головного мозга, что свидетельствует о его способности воздействовать на оксидативный стресс, как одно из патогенетических звеньев в развитии нарушений при инсультах.

Полученные данные подкрепляют исследования (Якушева Е. А. и соавт., 2017, 2018), в которых установлено, что мексидол, введенный перед моделированием ИИ, препятствует повышению в коре мозга крыс количества транскрипционного фактора HIF-1α, который играет важную роль в адаптации клетки к гипоксии, и увеличивает количество транскрипционного фактора Nrf2, который является звеном механизма антиоксидантного действия препарата. Методом Вестерн-блот анализа показано, что мексидол вызывает индукцию сукцинатного рецептора SUCNR1 и PGC1a и увеличивает уровень каталитических субъединиц дыхательных ферментов митохондрий (NDUFV2, SDHA, cyt b, COX1), АТФ-синтазы (ATP5A) и фактора роста эндотелия сосудов VEGF в коре головного мозга крыс (Кирова Ю. И., Шакова Ф. М, Романова Г. А., Воронина Т. А. 2018, 2020).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-34a

Модифицированные меланокортины и стресс: влияние на ГАМК-рецепторную систему клеток головного мозга крысы

Вьюнова Т. В., Левицкая Н. Г., Глазова Н. Ю., Себенцова Е. А., Шевченко К. В., Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф.

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» — ИМГ, г. Москва, e-mail: vyunovatv@img.msk.ru

Актуальность. Проблема поиска и разработки лекарственных препаратов, помогающих в лечении и профилактике депрессии и тревожных расстройств различного спектра, является как никогда актуальной в текущее время. Решение этой задачи возможно только при условии понимания молекулярных механизмов и процессов, присущих нервной системе. Ключевыми точками указанного механизма являются, в первую очередь, различные нейрорецепторные системы, локализованные на поверхности клеток головного мозга. Поиск специфичных эффекторных молекул, мягко модулирующих функциональную активность таргетных рецепторов и запускающих определенный биохимический (а затем и физиологический) ответ, лежит в основе создания будущих лекарственных препаратов заданного спектра действия. Основные центральные эффекторы системы стресса в значительной степени взаимосвязаны и включают, помимо прочего, пептиды, полученные из проопиомеланокортина. Ряд коротких синтетических биологически активных пептидов, полученных из адренокортикотропного гормона (АКТГ), также относят к указанному выше семейству.

Целью представленной работы стало исследование влияния стресса, регуляторных пептидов (модифицированных коротких фрагментов АКТГ), а также стресса и пептидов совместно на функциональную активность ГАМК рецепторной системы клеток головного мозга крысы.

Материалы и методы. Нами были синтезировали обогащенные С-концевым PGP кортикотропины: ACTH(4-7)PGP, ACTH(6-9)PGP и ACTH(7-10)PGP, а также тетрапептид PGPL. Все указанные пептиды являются биологически активными. В качестве физиологической модели было использовано воздействие острого соматосенсорного стресса, молекулярно-рецепторные эффекты исследовали при помощи метода радиолиганд-рецепторного анализа. В качестве базовой эффекторной молекулы использовали меченную тритием ГАМК ([^{3}H]ГАМК).

Результаты и их обсуждение. Отсроченный эффект действия стресса, либо предварительного введения каждого из изученных пептидов, на связывание радиолиганда [^{3}H]ГАМК был различным для его специфических сайтов с высокой и низкой аффинностью. Сам стресс, а также стресс и пептиды вместе взятые, вызывали снижение связывания [^{3}H]ГАМК в его низкоаффинном сайте и не влияли на высокоаффинный сайт. Показано, что после системного введения, ACTH(6-9)PGP и ACTH(7-10)PGP, но не ACTH(4-7)PGP, вызывают снижение связывания [^{3}H]ГАМК на соответствующих рецепторах. Воздействие острого соматосенсорного стресса само по себе вызывает снижение числа мест связывания [^{3}H]ГАМК, однако влияния пептидов на указанные стресс-индуцированные изменения обнаружено не было. Таким образом, в основе клеточного ответа на используемый в работе стресс были задействованы механизмы, регулирующие, помимо прочего, функциональную активность строго определенных подтипов тормозных ГАМК рецепторов. Можно предположить, что обнаруженные нами эффекты носят временный характер и позволяют организму достигать необходимых функциональных перестроек, внося минимум изменений в работу ГАМК — рецепторной системы. Отметим также, что в работе были использованы плазматические мембраны клеток гиппокампа, и что влияние стресса и пептидов в других отделах мозга может отличаться по молекулярно-функциональным эффектам, но при этом также влиять на конечный системный ответ.

Выводы. Полученные нами данные свидетельствуют о прямом и системном влиянии синтетических пептидов меланокортинового ряда на работу ГАМК-рецепторной системы клеток головного мозга крысы, причем эффект действия во многом зависит от структуры пептида и условий его применения (в норме либо в условиях стресса).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-35

Определение оптимального полимерного носителя для твердой дисперсной системы на основе фармацевтической субстанции ГМЛ-1

Гаврилов Д. И., Маркеев В. Б., Блынская Е. В., Алексеев К. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва

Актуальность. N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1, 2-α] пиразин-3-карбоксамид (ГМЛ-1) является слаборастворимым в воде соединением с анксиолитическим действием. По результатам проведенных технологических результатов нами определено, что оптимальным подходом для повышения растворимости ФС ГМЛ-1 является разработка аморфных твердых дисперсий (ТДС) с полимером, в качестве носителя.

Цель. Подобрать оптимальный полимер-носитель для получения ТДС ГМЛ-1.

Материалы и методы. Фармацевтическая субстанция (ФС): ГМЛ-1 (N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1, 2-α]пиразин-3-карбоксамид) (ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, РФ); Вспомогательные вещества: поливинилпирролидон (ПВП, м.м. 24 000 – 27 000) (Kollidon 25), сополимер ПВП и винилацетата (ВА) (Kollidon VA 64, BASF, Германия); полиэтиленгликоль (ПЭГ, м.м. 1500) (PEG-1500, Sigma-Aldrech, subsidiary of Merck KGaA, USA), лаурилсульфат натрия (SLS) (ООО «ВитаХим Сибирь», РФ), вода очищенная, этиловый спирт 96 % (ОАО Биохим, РФ).

Экспериментальные образцы ТДС ГМЛ-1 получают методом совместного растворения ГМЛ-1 и полимера с последующим удалением растворителя соотношения ГМЛ-1:полимер (1:1, 1:4, 1:6).

Используемое оборудование: Настольный сканирующий электронный микроскоп Phenom XL (Phenom-World, Netherlands), микроскоп M8 (PreciPoint GmbH, Germany), магнитная мешалка Таглер ММ-135НМ (RF), прибор синхронного термического анализа STA 449 F3 Jupiter® с масс-спектрометром QMS 403 Aeolos Quadro (NETZSCH-Gerdtebau GmbH, Germany), сушильный шкаф Binder ED 53 (Binder GmbH, Germany), мерный стакан 400 мл, чашка Петри.

Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света методами ближнепольной оптической микроскопии (БОМ) и сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) проводятся согласно ОФС ЕАЗС 2010900013–2019 «Оптическая микроскопия».

Дифференциально-сканирующая калориметрия (ДСК) проводится согласно ОФС ЕАЗС 201020046–2022 «Термический анализ».

Результаты и их обсуждение. Методами БОМ и СЭМ установлено, что частицы ГМЛ-1 имеют форму объемных палочек, иголок и множества их осколков, налипающих на поверхность крупных частиц за счет электростатических сил. Методом поляризационной световой микроскопии (ПСМ) получены снимки порошка ФС ГМЛ-1 при различных увеличениях. Полученные данные позволяют подтвердить вывод о том, что ГМЛ-1 имеет кристаллическую структуру. Методом СЭМ изучены изображения полученных смесей ГМЛ-1 с полимерами. По сравнению с изображениями ФС ГМЛ-1 видно, что частицы поменяли свою структуру и стали более аморфными. Согласно визуальному анализу, образцы с ПЭГ 1500 представляют собой воскообразную массу; с Kollidon VA64 непрозрачные пленки на которых наблюдается выкристаллизовывание ФС ГМЛ-1; смеси ГМЛ-1 с ПВП, представляют собой матовые пленки, которые легко измельчаются. Анализ ДСК подтвердил результаты нашего исследования, и показал, что наибольшая аморфизация ГМЛ-1 происходит с ПВП, в соотношении ФС:полимер (1:6).

Выводы. При помощи методов БОМ, СЭМ и ПСМ нами определена кристаллическая природа ФС ГМЛ-1, а затем подтверждена с использованием анализа ДСК. Кроме того, ПВП выбран в качестве полимера-носителя для получения аморфной ТДС методом совместного растворения полимера и ФС с последующим удалением растворителя. Полученные термограммы ДСК показали, что аморфная ТДС образуется при соотношении ГМЛ-1:ПВП (1:6).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-35a

Применение метода Кьельдаля для количественного определения фармацевтических субстанций пептидной структуры

Гаевая Л. М., Грушевская Л. Н., Сергеева М. С., Денисенко Е. Д., Зайцева Н. М., Минаев С. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: otopharm@mail.ru

Актуальность. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова был синтезирован ряд фармакологически активных веществ, показавших высокую эффективность при проведении доклинических исследований: N-ацилпролилсодержащий дипептидный аналог пирацетама с ноотропной активностью (ноопепт), дипептидный аналог нейротензина с антипсихотической активностью (дилепт), дипептидный аналог тетрапептида холецистокинина с анксиолитической активностью (ГБ-115) и дипептидные миметики нейротрофинов с нейропротективным (миметик NGF ГК-2) и антидепрессивным (миметик BDNF ГСБ-106) действием. Необходимым этапом фармацевтической разработки лекарственных препаратов на основе этих соединений является разработка методик контроля качества и стандартизация их фармацевтических субстанций, в том числе по одному из важнейших показателей качества — по показателю «Количественное определение». При условии недоступности стандартных образцов для количественного анализа соединений, содержащих в своем составе атом азота, можно использовать метод определения общего азота по Кьельдалю, описанный в ГФ РФ XIV издания и являющийся универсальным, точным и хорошо воспроизводимым.

Цель. Изучить возможность и разработать условия применения метода Кьельдаля в количественном анализе субстанций пептидной структуры.

Материалы и методы. Объекты исследования — серийные образцы субстанций ГБ-115, ГСБ-106, ГК-2, ноопепта и дилепта. Определение общего азота в образцах по методу Кьельдаля проводили на полуавтоматическом анализаторе, в несколько стадий. Минерализацию проб осуществляли на аппарате DK 6 (VELP scientifica, Италия) с вакуумным насосом JP и скруббером SMS (VELP scientifica, Италия). Перегонку с водяным паром проводили на приборе UDK 139 (VELP scientifica, Италия).

Результаты и их обсуждение. Были выбраны следующие условия проведения анализа: точную навеску исследуемого образца (от 0,2 до 0,3 г) брали, исходя из содержания в ней азота (не менее 14 мг) помещали в пробирку вместимостью 250 мл. Поскольку все исследуемые субстанции относились к трудносжигаемым соединениям, для увеличения скорости и эффективности в качестве катализатора использовали металлический селен (от 0,05 до 0,07 г). Для повышения температуры кипения кислоты и обеспечения полного разложения образца добавляли 1,0 г растертой смеси калия сульфата и меди сульфата (10:1) и 7 мл концентрированной серной кислоты. Содержимое нагревали около 60 мин при температуре 400°С до получения светло-зеленого раствора (повышение температуры до 420°С приводило к значимому увеличению потерь азота). После завершения стадии разложения пробирку охлаждали и присоединяли к прибору для перегонки с водяным паром. Приемник содержал 20,0 мл 4 % раствора борной кислоты и 5 капель смешанного индикатора. Генерация пара, нагрев пробирки и прибавление в пробирку 20,0 мл воды и 40,0 мл 30 % раствора натрия гидроксида проводились на приборе автоматически. Отгон титровали 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до перехода окраски индикатора из зеленой в красно-фиолетовую. При расчетах учитывали содержание в образцах субстанции воды и остаточных растворителей. Результаты количественного определения исследуемых соединений: ГБ-115, ГСБ-106, ГК-2, ноопепта и дилепта составили в среднем от 98,82 до 99,39 %.

Выводы. Разработаны условия количественного определения фармацевтических субстанций ГБ-115, ГСБ-106, ГК-2, ноопепта и дилепта методом определения общего азота по Кьельдалю. Экспериментальные данные, полученные в ходе исследования образцов фармацевтических субстанции позволяют рекомендовать этот метод для количественного анализа указанных фармацевтических субстанций.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-36

Поиск и разработка антиаритмика III класса с антиангинальными, антиагрегантными и противовоспалительными свойствами среди производных индола

Галенко-Ярошевский П. А., Богус С. К., Зеленская А. В., Павлюченко И. И., Уваров А. В., Глечян Т. Р., Абушкевич В. Г., Сергеева А. В.

Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Краснодар, e-mail: Galenko.Yarochevsky@gmail.com

Актуальность. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца (НРС), влекущая за собой снижение толерантности к физической нагрузке, развитие сердечной недостаточности, повышение риска возникновения тромбоэмболических осложнений, в частности ишемического инсульта.

Решить проблему лечения больных с ФП в значительной мере могут помочь новые противофибрилляторные лекарственные средства (ЛС), более эффективные и менее токсичные, чем существующие.

Цель работы — разработать антиаритмическое и антиангинальное средство с положительными плейотропными свойствами на основе новых производных индола.

Материалы и методы. Проведено изучение 105 новых производных индола, синтезированных в Южном федеральном университете доцентом К. Ф. Суздалевым под руководством академика РАН В. И. Минкина, в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований (2012).

Опыты выполнены на 1780 нелинейных мышах-самцах и 1521 крысе-самце, 24 кроликах, 474 кошках и 41 собаке обоего пола.

Результаты и их обсуждение. В результате скрининга избранных производных индола выявлены высокоактивные соединения, способные оказывать превентивное и купирующее действие при НРС и проявлять антиишемические свойства; определены наиболее значимые фармакофоры, а также зависимость структура-действие веществ; отобрано соединение № 63 с условным названием Индопирфен.

В процессе углубленного изучения Индопирфена установлено, что в малых дозах это вещество обладает антифибрилляторной (при ФП), антиагрегантной, противовоспалительной и болеутоляющей активностью, а в сравнительно больших — антиаритмической (при желудочковых и смешанных формах аритмий, в том числе нейрогенного происхождения), и антиангинальной, превосходящей таковую ряда ЛС соответствующей направленности действия. Важным является и то, что Индопирфен не вызывает ранних и поздних постдеполяризаций, которые характерны для абсолютного большинства антиаритмиков III класса.

Механизм устранения НРС Индопирфеном может быть связан с его мультиканальным действием: прежде всего, с блокадой I_{KACh}, I_{CaL}, I_{Kr} и I_{Kur} токов, а также с ингибированием I_{KATP}, I_{to}, I^{Na}, I_{Kl} и I_{Ks} кардиомиоцитов, что обуславливает антиаритмическое действие. Индопирфен может быть отнесен к антиаритмикам III класса, обладающим также свойствами представителей I, II и IV классов.

Следует отметить, что в реализации механизма купирования предсердных НРС Индопирфеном принимают участие к-опиоидные рецепторы.

Механизм коронарорасширяющего и антиишемического эффектов Индопирфена обусловлен в первом случае открытием K^+-каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов, а во втором — антиадренергическим действием.

Выводы. Полученные данные о фармакотерапевтической активности исследованных производных индола обосновывают целесообразность дальнейшего изучения их кардиотропных свойств.

Индопирфен рекомендуется для дальнейшего доклинического изучения, в частности фармакокинетики и безопасности, с целью его возможного использования в качестве противофибрилляторного лекарственного средства с антиангинальными, антиагрегантными и противовоспалительными свойствами.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-36a

Антигипоксическая активность новых производных этаноламина, бутандиовой и трансбутеновой кислот в сопоставлении с эффектами Цитофлавина

Ганапольский В. П.[1,2], Ким А. Е.[1], Матыцин В. О.[4], Шустов Е. Б.[3]

[1]*Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург*
[2]*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург*
[3]*Научно-клинический центр токсикологии им. С. Н. Голикова ФМБА России, г. Санкт-Петербург*
[4]*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург*

Актуальность. В клинической практике отмечается дефицит нейропротекторных средств, обладающих выраженной антигипоксической активностью.

Цель. Изучение антигипоксической активности в ряду новых соединений производных этаноламина, бутандиовой и трансбутеновой кислот.

Материалы и методы. Объектами исследования были белые лабораторные крысы-самцы линии Wistar массой 200 – 220 г. Опытные группы животных содержали по 8 особей, контрольная группа — по 15. Катионная часть молекул исследуемых соединений была представлена бутандиовым или трансбутеновым эфиром диметил- или диэтилэтаноламина, а анионная — солями кислот цикла Кребса (янтарной, яблочной, альфа-кетоглутаровой, фумаровой). Исследуемые препараты вводились в дозе 25 мг/кг, препарат сравнения — в дозе, эквивалентной средней терапевтической для человека (Цитофлафин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН») — 50 мг/кг), после растворения в воде для инъекций, внутрижелудочно за 1 ч до начала барокамерного исследования. Контрольные животные получали эквиобъемное количество физиологического раствора. Гипоксическое воздействие создавалось подъемом лабораторных животных в барокамере проточного типа на «высоту» 11500 м при скорости подъема 165 м/с. В ходе пребывания животных на «высоте» регистрировалось время жизни на критической высоте до появления второго агонального вдоха.

Результаты и их обсуждение. Профилактическое введение исследуемых препаратов обеспечивало выраженную защиту мозга животных от гипоксического воздействия. Ранжирование результатов по степени влияния на устойчивость к гипоксии показало, что наиболее высокую защиту оказывали янтарная соль бутендиового эфира диметиламиноэтанола (+538 % от контроля), Цитофлавин (+512 %), янтарная соль трансбутенового эфира диэтиламиноэтанола (+387 %), фумаровая соль бутендиового эфира диметиламиноэтанола (+352 %), фумаровая соль бутендиового эфира диэтиламиноэтанола (+301 %), фумаровая соль трансбутенового эфира диэтиламиноэтанола (+252 %), кетоглутаровая соль трансбутенового эфира диэтиламиноэтанола (+195 %). Некоторые из них проявляют антигипоксическую активность, сопоставимую с активностью референс-препарата Цитофлавина. Однако обращает на себя внимание высокая степень индивидуальной вариативности эффекта. Следовательно, для некоторых животных антигипоксическая активность может оказаться недостаточной, несмотря на в целом высокий уровень влияния препарата на показатель времени жизни. Наиболее активной из изученных соединений в модели острой гипоксической гипоксии была янтарная соль диметиламиноэтанольного эфирного производного бутендиовой кислоты.

Выводы. Установлено, что исследуемое соединение и препарат сравнения Цитофлавин на модели критической гипоксии у лабораторных животных проявляет отчетливое антигипоксическое действие. Химическое строение изучаемых соединений является значимым фактором, достоверно объясняющим 43 % всей вариативности индивидуальных показателей времени жизни животных на критической высоте. Однако превалирующее значение имеют неконтролируемые факторы (53 % всей вариативности индивидуальных значений времени жизни животных на критической гипоксии). К числу таких неконтролируемых факторов может относиться разный исходный уровень индивидуальной резистентности животных к гипоксии. К категории не учтенных в данном эксперименте факторов может быть отнесен и фактор изомерии анионов (антигипоксическая активность L-малата в 1,5 раза выше рацемической соли).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-37

Влияние комбинации цитофлавина и трекрезана на психомоторные функции альпинистов при подготовке их к восхождению

Ганапольский В. П.[1,2], Матыцин В. О.[1,3], Ким А. Е.[1]

[1]*Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: ganvp@mail.ru*
[2]*Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург*
[3]*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург*

Актуальность. При подготовке альпинистов к восхождению важную роль играют мероприятия, направленные на адаптацию организма к высотной гипоксии. Показано, что любые варианты моделирования высотной гипоксии являются эффективными и адекватными. Вместе с тем, возможно возникновение ситуации (поисково-спасательные операции, чрезвычайные ситуации), когда решение неотложной задачи требует напряжения всего организма. Для подготовки к таким ситуациям дополнительно может быть использован метод фармакологической коррекции, позволяющий быстро мобилизовать ресурсы организма, в том числе повысить его устойчивость к гипоксии. Препараты этой группы (антиокисданты/антигипоксанты) способствуют повышению утилизации кислорода тканями, вследствие чего они могут применяться при гипоксии любой природы. Одним из таких препаратов является цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН»), в состав которого входят янтарная кислота, инозин, никотинамид и рибофлавин. Препарат хорошо себя зарекомендовал при включении как в схемы терапии метаболических нарушений, развивающихся при цереброваскулярных нарушениях, астенического синдрома, в терапии когнитивных нарушений при токсических повреждениях мозга, так и для повышения работоспособности у спортсменов. Помимо антигипоксантов, с целью адаптации человека к холодовым условиям горной местности возможно включение в схемы фармакологической коррекции метеоадаптогенов, таких как трекрезан, возможность применения которого для быстрой и эффективной адаптации человека к холодной среде доказана на клиническом уровне.

Целью работы явилось изучение возможности применения комбинации антигипоксанта цитофлавина и метеопротектора трекрезана для подготовки альпинистов к восхождению.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 15 альпинистов (мужчины) в возрасте 23 – 30 лет, участников разделили на две группы: группа 1, плацебо (7 человек) и группа 2, фармакокоррекция (8 человек). За 8 дней до начала курса гипоксических тренировок участники второй группы принимали трекрезан: первый день 200 мг трижды в сутки, последующие 7 дней по 200 мг однократно, суммарная доза составила 2000 мг; затем одновременно с началом курса гипоксических тренировок принимали цитофлавин по 760 мг 2 раза в сутки. Участники группы 1 вместо препаратов принимали плацебо. Гипоксические тренировки проводили на термобарокомплексе «Табай» (Япония) ежедневно по 1 ч в течение 8 дней, высота 2500 км. Перед курсом тренировок и по его завершении оценивали физическую работоспособность (тест с максимальной физической нагрузкой) участников, а также уровень и концентрацию их внимания (корректурная проба Бурдона в модификации Ландольта).

Результаты и их обсуждение. При попарном сравнении результатов, полученных на пике физической нагрузки исходно и по завершении курса гипоксических тренировок, выявлено статистически значимое повышение показателей максимального потребления кислорода на единицу массы после курса тренировок как у спортсменов, получавших плацебо (на 5 %, $p = 0{,}026$), так и у принимавших препараты (на 7 %, $p = 0{,}011$). Однако при межгрупповом сравнении статистически значимых различий в потреблении кислорода не выявлено. В то же время итоговая продуктивность корректурной пробы у добровольцев группы 2 свидетельствовала о повышении концентрации и устойчивости внимания ($p = 0{,}028$).

Выводы. Показано, что главным фактором повышения физической выносливости альпинистов являются гипоксические тренировки. В то же время последовательное применение трекрезана и цитофлавина у альпинистов оказывало влияние на показатели устойчивости и концентрации внимания.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-37a

Риск-ориентированный подход к профилактическому назначению комбинации «антикоагулянт-гемостатик» в хирургической ортопедии

Ганцгорн Е. В., Сафроненко А. В., Макляков Ю. С., Сухорукова Н. В., Головко Л. С., Ильина А. А.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Актуальность. Взаимодействие лекарственных средств (ЛС), в целом, традиционно считается одной из наиболее сложных и дискутабельных проблем фундаментальной и клинической фармакологии, и применение ЛС гемостатического и антикоагулянтного профилей активности, учитывая разнонаправленность их основного эффекта, является ее показательным случаем. Такая клиническая ситуация наблюдается, например, при проведении артропластики крупных суставов, когда пациенту требуется назначение гемостатической профилактики в дополнение к обязательной антикоагуляционной. Наиболее сложным вопросом, безусловно, является применение подобной комбинированной фармакопрофилактики у так называемых «трудных пациентов», то есть больных с коморбидным фоном.

Цель. Разработка риск-ориентированного алгоритма комбинирования антикоагулянтных и гемостатических ЛС у пациентов после тотального эндопротезирования коленных или тазобедренных суставов.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ 253 историй болезни пациентов, которым выполнялись операции по эндопротезированию суставов. Пациенты были разделены на две группы, в зависимости от временного интервала (ВИ) между последним приемом гемостатического ЛС и первым приемом антикоагулянта. Первую группу (1 гр.) составили 145 пациентов, из них женщин — 112 (77,24 %), а мужчин 33 (22,76 %) с ВИ ≤ 17 ч. Во вторую группу (2 гр.) были включены 108 больных, из которых 78 (72,22 %) женщин и 30 (27,78 %) мужчин с ВИ 18 – 24 ч. Все истории болезни были проанализированы по наличию и структуре сопутствующей патологии, характеру проводимой фармакопрофилактики, а также — возникновению тромбогеморрагических осложнений. Статистическую обработку данных проводили с применением пакета программы MS Office (Excel 2010), а также Statistica 10.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

Результаты и обсуждение. Всего у пациентов развилось 10,67 % тромбогеморрагических осложнений, из которых тромбозы и кровотечения составили 6,32 % и 4,35 %, соответственно. При ВИ ≤ 17 ч статистически достоверно развилось в 4,5 раза больше осложнений в целом ($p = 0{,}0098$) и в 2,2 раза больше тромбозов, в частности ($p = 0{,}023$). При ВИ 18 – 24 ч кровотечений не было зафиксировано. Послеоперационные осложнения чаще всего регистрировались на фоне применения транексамовой кислоты и НМГ, причем при ВИ ≤ 17 ч все тромбозы были ассоциированы с применением транексамовой кислоты ($p = 0{,}038$). Кроме этого, было выявлено, что при ВИ ≤ 17 ч, статистически достоверно повышали риск развития тромбозов такие факторы как: ожирение 2 степени (относительный риск (ОР) = 8,75, $p = 0{,}037$), сахарный диабет 2 (ОР = 21, $p = 0{,}00001$), инфаркт миокарда в анамнезе (ОР = 16,875, $p = 0{,}00002$), патология вен (ОР = 8,1, $p = 0{,}045$), снижение почечной функции (ОР = 6,231, $p = 0{,}0465$) и возраст пациентов >75 лет (ОР = 6,8, $p = 0{,}029$), а возраст >75 (ОР = 12, $p = 0{,}015$) лет достоверно повышал риск развития кровотечений.

Выводы. 1. При необходимости проведения у пациентов после артропластики крупных суставов нижних конечностей сочетанной гемостатической и антикоагулянтной фармакопрофилактики необходимо учитывать обозначенные сопутствующие заболевания как факторы риска развития тромбогеморрагических осложнений и, по возможности, не назначать НМГ, отдавая предпочтение НФГ или НОАК, особенно, в случае использования у пациентов транексамовой кислоты, как гемостатика.

2. В аспекте минимизации рисков развития тромбозов и кровотечений, особенно у пациентов с факторами риска, в том числе, при использовании транексамовой кислоты с НМГ, рекомендуется соблюдать ВИ между гемостатическими и антикоагулянтными ЛС не менее 18 ч.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-38

Фармакологическая коррекция цереброваскулярных и когнитивных нарушений

Ганьшина Т. С., Гнездилова А. В., Курза Е. В., Васильева Е. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: toma2902@mail.ru

Актуальность. В последние годы все больше свидетельств того, что сосудистые факторы играют важную роль в нейродегенерации, когнитивных нарушениях и деменции, т.е. гипоперфузия головного мозга является одним из главных механизмов, который лежит в основе указанных патологических процессов. Длительная церебральная гипоперфузия напрямую вызывает нарушение когнитивной функции головного мозга, характерной как для болезни Альцгеймера, так и других видов деменции (Takeda S., Rakugi H., Morishita R. 2020).

Цель. Моделирование сосудистых когнитивных нарушений и их коррекция с помощью цереброваскулярных веществ.

Материалы и методы. В исследовании на нелинейных крысах-самцах использованы две модели ишемического поражения мозга: глобальная преходящая ишемия и билатеральный перманентный стеноз сонных артерий. Состояние мозгового кровообращения у животных оценивали с помощью методики лазерной допплеровской флоуметрии. Для регистрации локального мозгового кровотока в теменной области коры головного мозга крыс использовали флоуметр ALF-21 («TransonicSystemInc» США). Изменения артериального давления регистрировали через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы «BIOPAC» (США), соединенным с персональным компьютером. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Stastistika 8,0 (StatSoft, США). Для оценки постишемических когнитивных расстройств у крыс был выбран поведенческий тест «Закрытый крестообразный лабиринт», а изучение влияния ишемии или фармакологических веществ на когнитивные функции крыс проводили через неделю после оперативного вмешательства.

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование показало, что, после глобальной преходящей ишемии мозга наблюдается снижение кровотока на 44 % от исходного уровня. Артериальное давление в этих условиях также снижается на 46 %. Через неделю после ишемии существенно ухудшаются когнитивные функции у крыс. Эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она (50 мг/кг, в/в, в течение 7 дней), улучшая кровоснабжение мозга, восстанавливает показатели исследовательской активности. При билатеральном перманентном стенозе сонных артерий понижается кровоток в теменной области коры головного мозга у крыс на 50 %. Артериальное давление, при этом, не претерпевает существенных изменений. Через неделю у крыс после хронической ишемии мозга наблюдается нарушение когнитивных функций. ГАМКА-ергический препарат пикамилон (50 мг/кг, в/в, в течение недели) при билатеральном стенозе сонных артерий устраняет цереброваскулярную недостаточность, восстанавливая дооперационный (доишемический) уровень кровоснабжения головного мозга, и препятствует развитию когнитивного дефицита. Следовательно, основным фактором в развитии когнитивной дисфункции при ишемическом поражении мозга является недостаточность мозгового кровообращения и при глобальной преходящей, и при глобальной перманентной ишемии головного мозга. ГАМКА-ергические вещества — эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она и пикамилон восстанавливают нарушенное вследствие ишемии кровоснабжение головного мозга и, тем самым, препятствуют развитию когнитивного дефицита.

Выводы. Установлено, что в условиях как глобальной преходящей, так, и глобальной перманентной ишемии мозга наблюдается снижение кровотока в коре головного мозга крыс, что приводит к нарушению когнитивной функции. Пикамилон и эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она восстанавливают у животных, как кровоснабжение мозга, так и когнитивные функции, нарушенные вследствие ишемии мозга.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-38a

Сравнительный анализ генетических особенностей пациентов чувашской популяции, получающих терапию варфарином

Георгиева К. С., Павлова С. И.

Чувашский Государственный университет им. И. Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Актуальность. Фармакотерапия варфарином эффективна для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с протезированными клапанами сердца. Однако, для данного препарата характерны узкий терапевтический диапазон, широкая вариабельность эффектов и высокая частота развития нежелательных лекарственных реакций, требующие постоянного контроля международного нормализованного отношения. Из множества факторов, определяющих эффективность и безопасность варфарина, обращают на себя особое внимание генетические особенности пациента, такие как носительство однонуклеотидных полиморфизмов, определяющих фармакокинетику (ген *CYP2C9*) и фармакодинамику (ген *VKORC1*) варфарина. На сегодняшний день, в Российской Федерации активно проводятся исследования частоты носительства полиморфизмов различных генов. Однако, роль генетических факторов для дозирования варфарина в чувашской этнической группе пока недостаточно изучена.

Цель. Целью исследования стал анализ факторов различной восприимчивости к варфарину у пациентов чувашской популяции с имплантированными механическими протезами клапанов сердца.

Материалы и методы. Проведено сравнение клинические случаев резистентности и повышенной чувствительности к варфарину, явившихся основанием для фармакогенетического тестирования.

Результаты и их обсуждение. Были проанализированы пациенты со схожими диагнозами и показаниями к терапии варфарином: наличие протезированных митральных клапанов, ишемическая болезнь сердца, нарушение ритма по типу постоянной формы фибрилляции предсердий, хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь. Анализ лекарственной терапии показал, что это были одни и те же препараты, пациенты принимали: бисопролол, периндоприл, аторвастатин, спиронолактон, торасемид, варфарин. Существенным отличием была доза варфарина для достижения целевых значений международного нормализованного отношения, в связи с чем было рекомендовано проведение фармакогенетического тестирования. Первый пациент: мужчина, 49 лет, с длительным стажем курения более 26 лет, по 10 сигарет в день, получал варфарин в дозе 25 мг, являлся носителем «диких» CYP2C9 и VKORC1. Второй пациент: женщина, 71 год, принимавшая варфарин в дозе 1,75 мг, у которой выявлено сочетанное носительство полиморфизмов CYP2C9*2, CYP2C9*3 и VKORC1AA.

Анализируя эти клинические случаи, выявлено влияние как немодифицируемых факторов (возраст, пол), так и модифицируемых (длительный стаж курения). Ведущими факторами, приведшими к различной чувствительности к варфарину стали генетические особенности пациентов. Согласно литературным данным, выявление «диких» генов могло внести свой вклад в развитие резистентности к варфарину, в то время как одновременное носительство аллелей CYP2C9*2, CYP2C9*3 и VKORC1AA часто ассоциировано с быстрым достижением антикоагулянтного эффекта и высоким риском кровотечений.

Выводы. Анализ и разбор данных клинических случаев свидетельствует о перспективности углубленного изучения частоты носительства генетических полиморфизмов в чувашской популяции с целью увеличения эффективности и безопасности антикоагулянтной фармакотерапии.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-39

Исследование влияния этилметилгидроксипиридина сукцината и леветирацетама на энцефалографические показатели мозга крыс с ишемическим инсультом

Гладышева Н. А., Литвинова С. А., Воронина Т. А., Кутепова И. С.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: gna_26@vk.com

Актуальность. Сосудистые заболевания и травмы мозга относятся к числу основных причин смертности населения и являются фактором развития постинсультной и посттравматической эпилепсии, что обуславливает поиск новых и исследование уже имеющихся препаратов с нейропротективной и противосудорожной активностями. Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол®) — препарат, используемый для лечения сосудистых заболеваний и в комбинации с известными антиконвульсантами при эпилепсии. Леветирацетам используется как препарат выбора при различных типах эпилепсии.

Целью исследования явилась оценка влияния мексидола и леветирацетама на выживаемость, пароксизмальную активность (ПА) и спектральные характеристики ЭЭГ мозга крыс после перенесенного ишемического инсульта (ИИ).

Материалы и методы. Моделирование ИИ у крыс проводили с помощью двусторонней перевязки сонных артерий. Электрофизиологические (ЭЭГ) исследования у крыс с ИИ проводили в группах: (1) мексидол (100 мг/кг в/б, 1 р/д 7 дней, $n = 9$), (2) леветирацетам (100 мг/кг/ в/б 1 р/д 7 дней $n = 10$), (3) Контроль с ИИ ($n = 20$) — р-р NaCl 0,9 % в/б. До операции крысам вживляли электроды в структуры мозга: стриатум, кора, гипоталамус и гиппокамп и через 5 – 6 дней проводили фоновую ЭЭГ запись. Затем моделировали ИИ и осуществляли ЭЭГ запись («НЕЙРО-КМ») в течение 3 часов на 1, 2, 7, 14, 21, 28 и 35 сутки после ИИ. Оценку ПА осуществляли по появлению острых пиков и пик-волновых разрядов ЭЭГ. Для спектрального анализа использовали эпохи ЭЭГ без пароксизмальных паттернов.

Результаты и их обсуждение. Мексидол увеличивал (на 23 %) количество выживших крыс к 14 суткам после ИИ и снижал показатели неврологического дефицита. В группе левитерацетама смертность была аналогична группе контроля. ПА появлялась в ранний период ИИ (2 – 7 сутки) в коре, стриатуме и гипоталамусе и в поздний период ИИ (28 – 35 сутки) в коре и гипоталамусе. Мексидол подавлял ПА на 2 – 7 сутки ИИ, уменьшая количество разрядов в гипоталамусе и в коре, сдерживал её рост на 21 – 28 сутки ИИ, а также уменьшал среднюю длительность разрядов в стриатуме с 7 по 28 сутки ишемии. Эффект леветирацетама проявлялся преимущественно в подавлении ПА на 2 сутки ИИ во всех исследуемых структурах мозга, однако препарат не влиял на ПА в поздний постишемический период. Спектральный анализ ЭЭГ контрольной группы крыс на 1 сутки после ИИ показал замедление и снижение амплитуды волн во всех диапазонах частот: дельта (δ, 0.5 – 4 Гц), тета1 ($\theta1$, 5 – 8 Гц), тета2 ($\theta2$, 9 – 13 Гц), бета1 ($\beta1$, 14 – 20 Гц). Также на 1 сутки ИИ отмечалось увеличение % мощности волн 4 Гц и 5 – 6 Гц преимущественно в подкорковых структурах и снижение волн частотой 7 – 9 Гц. На 2 – 7 сутки ИИ наблюдалось прогрессирующее снижение спектра мощности всех частот, снижение представленности 7 – 9 Гц и повышение 5 – 6 Гц у тех животных, которые впоследствии (к 14 дню) погибали. У контрольных крыс, которые выжили, и крыс, получавших мексидол, не наблюдалось изменений мощности (% и мкВ) $\theta1$ (5 – 6 Гц и 7 – 9 Гц) и δ (4 Гц) ритмов. Кроме того, мексидол увеличивал мощность быстрых волн — $\theta2$ и $\beta1$. Леветирацетам снижал представленность δ волн на 1 сутки ИИ, но не влиял на снижение $\theta1$ (7 – 9 Гц) активности. На 21 – 35 сутки ИИ характеристики ЭЭГ (% и мкВ волн) выживших контрольных крыс и, получавших мексидол, восстанавливались до фоновых значений. При этом мексидол способствовал увеличению спектра мощности $\theta1$ частот в восстановительный период ишемии.

Выводы. Мексидол увеличивает выживаемость в острый постинсультный период, сдерживает развитие ранней ПА, ассоциированной с метаболическими изменениями в острую фазу инсульта, что имеет благоприятные последствия в отношении появления пароксизмов в поздний постинсультный период. Леветирацетам подавляет только раннюю ПА.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-39a

Дикатионные блокаторы открытых каналов глутаматных рецепторов как перспективные противоэпилептики

Гмиро В. Е.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, e-mail: gmiro2119@gmail.com

Актуальность. Эпилепсия поражает около 0,5 – 1 % населения в целом. В основе патофизиологии эпилепсии лежит дисбаланс возбуждающей и ингибирующей активности нейронов. Модуляция НМДА и АМРА глутаматных рецепторов может быть способом корректировки возбудительно-тормозного баланса. Для клинического применения допущены только два глутаматных блокатора — НМДА блокатор мемантин и АМПА блокатор перампанел. Из области глутаматных блокаторов для лечения эпилепсии допущен только один из них — перампанел, недостатком которого является малая широта терапевтического эффекта. Кроме того, перампанел оказался неэффективным на моделях абсансной эпилепсии и при паркинсонизме, Поэтому, поиск эффективных и безопасных эпилептиков из области антагонистов глутамата должен быть продолжен.

Цель. Глутамат как медиатор играет ключевую роль в осуществлении многих физиологических функций. Избыточная активация как NMDA, так и AMPA глутаматных рецепторов играет существенную роль в возникновении судорожных состояний. В качестве противоэпилептиков пытались использовать НМДА-блокаторы, в частности, мемантин, но он не прошел клинических испытаний из-за побочных эффектов в эффективных дозах. АМПА-блокатор перампанел разрешен для клинического использования, но далек от идеала, как отмечено выше. Мы впервые синтезировали дикатионные глутаматные блокаторы открытых каналов, способные одновременно ингибировать как НМДА, так и АМПА глутаматные рецепторы и целью исследования является изучение их противоэпилептических и нейропротекторных свойств.

Материалы и методы. Синтезированные нами соединения были исследованы на нескольких моделях судорожного синдрома, вызываемого системным или per os введением агонистов глутамата (NMDA или каината), однократным или хроническим введением коразола и действием никотина.

Результаты и их обсуждение. Монокатионные НМДА-блокаторы мемантин и МК-801 предупреждали вызываемые NMDA судороги *in vivo*, но были лишены способности ингибировать AMPA рецепторы и предупреждать каинатные судороги. Дикатионные блокаторы открытых каналов ИЭМ-1913, ИЭМ-2062, ИЭМ-2121 и ИЭМ-2127, в отличие от монокатионных блокаторов, предупреждали как НМДА, так и каинат-вызванные судороги и при этом обладали большой широтой терапевтического эффекта. В ряде предклинических исследований в опытах на крысах нами было показано, что комбинированная блокада АМПА- и НМДА-рецепторов мозга устраняет клонические и клонико-тонические коразоловые судороги без развития атаксии, устраняет острые никотиновые и каинатные судороги и хроническую каинатную летальность, максимально эффективно подавляет развитие коразолового киндлинга, а также проявляет лечебные эффекты на моделях паркинсонизма, боли, депрессии, гипоксии и рассеянного склероза.

Выводы. Предклинические исследования комбинированных (НМДА+АМПА) глутаматных блокаторов открытого ионного канала выявило их преимущество перед НМДА-блокатором мемантином и АМПА-блокатором перампанелом. Широта терапевтического эффекта монокатионного НМДА-блокатора мемантина в тесте PTZ-вызванных судорог в острых и хронических опытах лежит в диапазоне от 2 до 7, перампанела от 1 до 2, тогда как комбинированного (НМДА+АМПА) блокатора ИЭМ-1913 — 6430. При этом наблюдается рост эффективности лекарства: величина ЕД50 в тесте PTZ-вызванных судорог составляет для мемантина 10 мг/кг, а для ИЭМ-1913 — 0,03 мг/кг. Сходные зависимости наблюдаются при сравнении с мемантином и перампанелом других комбинированных (НМДА+АМПА) блокаторов — ИЭМ-2121, ИЭМ-2127, ИЭМ-2062, широта терапевтического эффекта которых на два-три порядка превышает мемантин и перампанел. Широкий диапазон высоких защитных свойств данных дикатионов объясняется их= способностью препятствовать эксайтотоксичности, которая является общим звеном и ключевой причиной не только нервных патологий, но и онкологических, инфекционных и вирусных заболеваний, что предполагает обширную область применения синтезированных нами глутаматных блокаторов.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-40

Цереброваскулярные эффекты новых производных N-арахидоноил-ГАМК и конъюгата ГАМК с протагландином E_2 при ишемическом поражении мозга

Гнездилова А. В.[1], Курдюмов И. Н.[1], Грецкая Н. М.[2], Безуглов В. В.[2]

[1]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва e-mail: the_luxory@mail.ru*

[2]*ФГБУН Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва, e-mail: vvbez2013@yandex.ru*

Актуальность. Цереброваскулярные заболевания лидируют среди основных причин смертности и инвалидности населения во всем мире (Virani, et al., 2021). Последние десятилетия ознаменовались появлением многочисленных данных, доказывающих высокую эффективность реперфузионной терапии, т.е. восстановления кровоснабжения ишемизированного мозга. Ранее нами было выявлено, что природное соединение N-арахидоноил-ГАМК является эндогенным нейропротектором, так как улучшает кровоснабжение мозга в условиях глобальной преходящей ишемии, препятствует развитию структурных повреждений и повышению содержания липофусцина в ткани мозга при локальной перманентной ишемии головного мозга, а также повышению агрегации тромбоцитов.

Цель. Изучение влияния новых изобутиловых эфиров N-арахидоноил-ГАМК (АК-ГАМК-ИБЭ) и конъюгата ГАМК с простагландином E_2 (ПГE_2 –ГАМК-ИБЭ) на кровоснабжение мозга в условиях экспериментальной ишемии головного мозга.

Материалы и методы. Вещества синтезировали конъюгацией изопропилового эфира ГАМК с арахидоновой кислотой или простагландином E_2. Опыты выполнены на наркотизированных (уретан 1,4 г/кг, в/б) нелинейных крысах-самцах. В работе использована модель глобальной преходящей ишемии головного мозга. Для регистрации локального мозгового кровотока (ЛМК) в теменной области коры головного мозга использовали флоуметр ALF-21 («Transonic System Inc.», США). Артериальное давление регистрировали через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы «BIOPAC» (США), соединенным с персональным компьютером. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Stastistika 8,0 (Stat Soft, США).

Результаты и их обсуждение. Эксперименты показали, что соединение АК-ГАМК-ИБЭ (2 мг/кг в/в), в условиях модели глобальной преходящей ишемии головного мозга, во всех опытах, начиная с 20 мин, вызывает увеличение ЛМК, которое к 60 минуте достигает максимального значения — 63 %. Этот эффект сохраняется до конца эксперимента (90мин). Артериальное давление в этих опытах немного снижается на 15 %. Вместе с тем, N-арахидоноил-ГАМК (2 мг/кг, в/в), в условиях глобальной преходящей ишемии, при небольшом понижении артериального давления, вызывает увеличение ЛМК к этому времени на 30 % (различие значимо при $p \leq 0{,}05$). Следовательно, АК-ГАМК-ИБЭ является перспективным соединением для дальнейшего изучения. Производное простагландина — ПГE_2 –ГАМК-ИБЭ (2 мг/кг в/в) также увеличивает ЛМК, максимально на 37,5 %, не оказывая влияния на уровень артериального давления. Что касается исходного соединения: конъюгата ГАМК с простагландином E_2, то оно в тех же условиях проявляет более высокую цереброваскулярную активность в меньшей дозе (0,1 мг/кг, в/в), увеличивая кровоток в коре мозга крыс в среднем на 92,7 %.

Выводы. 1. Изобутиловый эфир природного вещества N-арахидоноил-ГАМК — АК-ГАМК-ИБЭ улучшает кровоснабжение мозга в условиях глобальной преходящей ишемии в большей степени, чем исходный нейролипин.

2. Соединение ПГE_2–ГАМК-ИБЭ также улучшает кровоснабжение ишемизированного мозга крыс, но по силе цереброваскулярного эффекта уступает конъюгату ГАМК с простагландином E_2.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-40a

Аскорбат лития — низкотоксичное соединение с нейропротекторным эффектом

Гоголева И. В.[1], Пронин А. В.[1], Громова О. А.[1,2]

[1]*ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново, e-mail: gogolev04@mail.ru*

[2]*Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, г. Москва*

Актуальность. Молекулярные механизмы действия лития включают ингибирование ферментов киназы-гликогенсинтазы 3-b и инозитолмонофосфатазы с последующей активацией клеточных реакций: индукция мозгового нейротрофического фактора, антиапоптотических белков, подавление кальцийзависимого апоптоза. Литий влияет на регуляцию аутофагии, процессы накопления в нейронах патологических белков, вызывает удлинение теломер и увеличивает активность теломеразы. Клинические исследования посвящены возможностям использования микродоз лития для профилактики и лечения нейродегенеративных заболеваний. Хемореактомный анализ показал, что самое низкотоксичное соединение лития — аскорбат.

Цель. Исследовать распределение аскорбата лития в органах и тканях крыс, а также определить нейропротекторный эффект на клеточной модели.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах (n = 90, 9 групп по 10 животных в каждой). Животные получали в дозе 1 мг/кг аскорбат лития однократно. Пробы крови и органы отбирали после эвтаназии животных, путем цервикальной дислокации в 9 временных точках — 0 мин, 45 мин, 1 ч, 1,5 ч, 3 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч. Методом масс-спектрометрии определялись уровни лития в 12 различных биосубстратах. Фармакокинетический анализ. Бескамерный анализ производился с использованием электронных таблиц Excel, дополненного модулями программного пакета PKSolver. Для определения нейропротекторного эффекта в работе использовались 7 – 8-суточные культуры, полученные методом ферментно-механической диссоциации клеток мозжечка 7-дневных крыс на модели повреждения культур глутаматом. Раствор аскорбата лития приготовлялся из сухой безводной соли. Конечные концентрации исследуемых веществ в среде культивирования составили: 0,1, 0,2, 0,5 и 1,0 мМ.

Результаты и их обсуждение. Наиболее стабильно аскорбат лития накапливался в лобной доле (C_{last} = 40.5 мкг/л), что было самым высоким значением концентрации среди всех исследованных биосубстратов. Значение AUC_t для лобной доли головного мозга составило 2094 мкг/л·ч. Низкое значение наклона участка финального выведения (L_z) и высокое значение периода полувыведения ($T_{1/2}$) были характерны для всех биосубстратов, особенно для цельной крови (L_z = 0,005 1/ч, $T_{1/2}$ = 141 ч), головного мозга, в том числе лобной доли (L_z = 0,007 1/ч, $T_{1/2}$ =210 ч). Накопление лития в лобной доли подтверждается наиболее низкими значениями клиренса (C_L = 0,017 л/ч).

В соответствии с анализом эмпирических функций распределения методом Колмогорова-Смирнова, добавление аскорбата лития не снижало выживаемость культивированных зернистых нейронов (КЗН) мозжечка, добавляемого к нейронам без использования глутаматной модели стресса. В условиях глутаматного стресса аскорбат лития в концентрациях 0,2 – 1,0 мМ достоверно и дозозависимо повышал выживаемость КЗН. Наибольший нейропротекторный эффект наблюдался при концентрации аскорбата лития 1,0 мМ: выживаемость нейронов повышалась в среднем на 11 % (максимальное уклонение D = 0,45, p < 0,001). Результаты исследования показали: аскорбат лития способствует поддержанию стабильных концентраций иона лития в цельной крови и в головном мозге, а также оказывает нейропротекторный эффект на культивированные зернистые нейроны мозжечка в глутаматной модели стресса.

Выводы. Аскорбат лития наиболее активно накапливается в головном мозге. При действии повреждающих факторов ишемии *in vitro* на модели глутаматной токсичности аскорбат лития оказывает непосредственное нейропротекторное действие, повышая в концентрациях 0,2 – 1,0 мМ выживаемость культивированных зернистых нейронов мозжечка.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-41

Поиск объекта для оценки влияния стероидных гормонов на уровень экспрессии микроРНК-155

Голоунина А. В.[1], Земляная О. А.[1], Успенская М. Е.[1], Мак Д. В.[2], Теплюк Н. П.[2]

[1]*ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова», г. Москва, e-mail: golounina.anna@gmail.com*
[2]*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва*

Актуальность. В механизмы развития хронического воспаления и канцерогенеза вовлечены общие сигнальные пути, регуляторные белки, и, как было показано в последнее время, общие эпигенетические факторы, включая экспрессию различных микроРНК. Одной из наиболее изученных регуляторных микроРНК является микроРНК-155, экспрессия которой меняется при воспалительных и опухолевых заболеваниях, а также вирусных инфекциях. Подавление или активация экспрессии микроРНК-155 может приводить к изменению течения заболевания, поэтому в настоящее время ведется поиск модуляторов ее экспрессии. Стероидные гормоны глюкокортикоиды и прогестины могут подавлять экспрессию микроРНК-155, так как обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами.

Цель. Подобрать оптимальный объект для оценки влияния стероидных гормонов разных классов на экспрессию микроРНК-155 *in vitro*.

Материалы и методы. Проводился анализ российских и международных электронных баз данных научных публикаций, таких как PubMed, Google Scholar, eLibrary, а также баз данных DrugBank, Pubchem, Kegg.

Результаты и их обсуждение. С 2013 по 2023 год найдено около 20 оригинальных статей по данной тематике. Согласно опубликованным данным, наблюдается повышение экспрессии микроРНК-155 в клетках лимфом [Alivernini S. et al., 2018], клетках рака молочной железы [Liu X. et al., 2021], в образцах ткани назофарингеальной карциномы [Lao TD. et al., 2021], а также в мононуклеарах периферической крови пациентов с болезнью Паркинсона [Caggiu E. et al., 2018]. Более того, доказано повышение экспрессии микроРНК-155 в слизистых оболочках при вирусной инфекции [Polakovicova I et al., 2018].

Так как уровень микроРНК-155 повышается при воспалении и канцерогенезе, в настоящее время ведется поиск ее ингибиторов. Для подавления экспрессии микроРНК-155 можно использовать как антисмысловые олигонуклеотиды (анти-микроРНК) [Chen, et al., 2018] и малые интерферирующие РНК (siРНК) [Chen, Y. et al., 2016], так и биологически активные химические соединения. К примеру, было показано, что инозитол гексафосфат снижает экспрессию микроРНК-155, подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз в клетках рака толстой кишки человека линии Caco-2 [Kapral M. et al., 2019]. Дексаметазон в концентрации 100 нМ ингибирует экспрессию микроРНК-155 в Т-лимфоцитах периферической крови пациентов с септическим шоком и дозозависимо стимулирует пролиферацию этих клеток в концентрациях 10, 50 и 100 нМ. Эти результаты позволяют предположить, что микроРНК-155 может принимать участие в индукции глюкокортикоидами пролиферации Т-клеток, наблюдаемой у пациентов с септическим шоком [Chen Y. et al., 2016]. Эстрадиол дозозависимо снижает жизнеспособность и вызывает апоптоз клеток промиелоцитарного лейкоза линии NB4 за счет снижения экспрессии микроРНК-155 и микроРНК-21 [Naghibzadeh, et al., 2020]. Влияние прогестерона и других гестагенов на экспрессию микроРНК-155 ранее не изучалось. Опухолевые клетки линии HeLa являются гормонозависимыми и экспрессируют микроРНК-155, следовательно, могут служить объектом для исследования роли микроРНК-155 в механизмах действия стероидных гормонов [Lao G. et al., 2014].

Вывод. Оценка влияния стероидных гормонов на экспрессию микроРНК-155 может раскрыть новые механизмы их иммуномодулирующего и противовоспалительного действия, а дозовые и временные характеристики эффекта помогут подобрать наиболее подходящие дозы и режимы введения гормонов. В качестве объекта для изучения действия стероидных гормонов на экспрессию микроРНК-155 целесообразно использовать культуру клеток HeLa.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-41a

Нейросетевое моделирование мутагенности фармакологически активных соединений

Голубева А. В., Васильев П. М., Кочетков А. Н., Королева А. Р.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: arina_arina_golubeva@mail.ru

Актуальность. В генотоксикологии для выявления и оценки мутагенной активности на этапе скрининга используются бактериальные тест-системы и клеточные культуры. Мутагенные эффекты, вызванные химическими соединениями, исследуют с помощью теста Эймса, разработанного Брюсом Эймсом в 1970-х годах. Штаммы *S. typhimurium* и других микроорганизмов позволяют не только обнаруживать наличие мутагенной активности, но и устанавливать вероятные механизмы образования мутаций. Однако, при изучении структур не синтезированных соединений экспериментальная оценка мутагенности невозможна, поэтому задача создания адекватных и точных методов компьютерного прогноза мутагенности является весьма актуальной. При этом уже на стадии исследования *in silico* исключаются соединения с нежелательными свойствами, что сокращает последующие затраты.

Цель. Построение на основе технологии искусственных нейронных сетей модели для прогноза мутагенной активности фармакологически активных соединений по их физико-химическим параметрам.

Материалы и методы. Данные о структуре и мутагенной активности 8390 соединений были взяты из доступных литературных источников. Расчеты физико-химических параметров были выполнены с помощью программы DruLiTo. Для каждой структуры было вычислено 15 показателей, таких как липофильность, молекулярная рефракция, площадь полярной поверхности и др. Для построения модели зависимости мутагенной активности химических соединений от их физико-химических параметров была использована технология искусственных нейронных сетей. Обучение производилось с применением модуля Statistica Neural Networks программы Statistica 7. В качестве категориальной целевой переменной использовался бинарный индекс наличия/отсутствия мутагенной активности, непрерывными входными переменными выступали рассчитанные физико-химические параметры. В работе была использована архитектура сети в виде двухслойного перцептрона MLP k-m-2 с узким горлом (bottleneck). При этом k — число входных нейронов, в данном случае это 15 параметров, m — число скрытых нейронов, устанавливается программой от 3 до 14, поскольку $2 < m < k$. Для скрытого и выходного слоев использовались активационные функции Logistic и Softmax. С целью достижения наилучшего результата обучения, число сетей для обучения было увеличено до 2000, а число сохраняемых сетей — до 200. На первом этапе после окончания обучения для заданного уровня активности из 200 лучших отобранных программой нейросетей по совокупности характеристик точности обучения и тестирования вручную отбирали лучшую. На втором этапе производилось дообучение найденной нейросети с фиксированными параметрами, которыми являлись число скрытых нейронов и функции активации.

Результаты и их обсуждение. Построена классификационная нейронная сеть со следующими характеристиками: MLP 15-13-2 (Logistic, Softmax), общая точность прогноза F_0 = 78,7 %, точность прогноза активных соединений (чувствительность) F_a=85,6 %, точность прогноза неактивных соединений (специфичность) Fn = 69,2 %; ROC = 85,8 %. С помощью биномиального критерия z оценена статистическая достоверность, которая для всех прогнозных показателей F_0, F_a, F_n и ROC составила $p < 1{\cdot}10^{-15}$.

Выводы. С использованием технологии искусственных нейронных сетей построена статистически значимая модель, позволяющая прогнозировать наличие мутагенной активности фармакологически активных соединений на основе их физико-химических параметров.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-42

Диметилсульфоксид вызывает поведенческие нарушения и демиелинизацию при хроническом введении у мышей C57BL/6

Горбунов А. А.[1], Тихонов Д. А.[1], Миронов С. Е.[1], Кудряшов Н. В.[1], Свиридкина Н. Б.[2], Фисенко В. П.[1]

[1]*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва, e-mail: gorbunov_a_a@staff.sechenov.ru*
[2]*ФГБНУ «НИОПП», г. Москва*

Актуальность. Диметилсульфоксид (ДМСО) широко применяют в качестве растворителя гидрофобных веществ в экспериментальных исследованиях, а также криоконсерванта в трансплантологии. Известно, что ДМСО обладает центральными побочными эффектами: вызывает амнезию, судороги и параличи. В то же время влияние ДМСО на ЦНС было изучено в небольшом количестве исследований. Установлено, что ДМСО влияет на миелиновую оболочку *in vitro*: снижает синтез компонентов миелина и подавляет олигодендроцитогенез. Однако демиелинизирующее действие ДМСО не было изучено в экспериментах *in vivo* при хроническом введении.

Целью исследования являлось изучение влияния ДМСО на двигательную активность, тревожные реакции, пространственную рабочую память и содержание миелина в мозолистом теле головного мозга мышей линии C57BL/6 при хроническом введении.

Материалы и методы. Исследование проведено на 80 самцах мышей линии C57BL/6. ДМСО вводили в режиме *ad libithum* путем добавления в питьевую воду до получения 0,01; 0,1 и 1 % раствора в течение 4 и 6 недель. Двигательную активность и тревожные реакции оценивали в тестах «Открытое поле» и «Закапывание шариков», пространственную рабочую память в тесте «Y-лабиринт». Содержание миелина определяли в мозолистом теле методом окрашивания срезов головного мозга и последующего определения соотношения сумм площадей повреждения к общей площади мозолистого тела. Статистическую обработку результатов проводили по методу двухфакторного ANOVA с последующим множественным сравнением по критерию Тьюки. Результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Введение ДМСО в концентрациях 0,1 и 0,01 % в течение 4 недель приводило к уменьшению обследований отверстий в 3,5 и 3,7 раз ($p < 0,05$), по сравнению с контролем в тесте «Открытое поле». Потребление мышами 1 % раствора ДМСО увеличивало горизонтальную периферическую и общую двигательную активность в 1,5 ($p < 0,01$) и 1,4 ($p < 0,05$) раза, соответственно. ДМСО (все изученные концентрации) в течение 6 недель не вызывал значимых изменений регистрируемых параметров. ДМСО (0,01 и 0,1 % в течение 4 недель) увеличивал количество закопанных шариков в 2,7 и 2,3 раза, соответственно ($p < 0,001$) в тесте «Закапывание шариков», что свидетельствует об усилении тревожных реакций. Введение ДМСО (0,01; 0,1 и 1 %) в течение 6 недель не приводило к изменению этого параметра. ДМСО (4 и 6 недель) не нарушал спонтанное чередование у мышей в тесте «Y-лабиринт» и, как следствие, не влияло на пространственную рабочую память. Потребление ДМСО в концентрациях 0,01 % и 1 % в течение 6 недель увеличивало соотношение сумм площадей повреждения к общей площади мозолистого тела в 5,2 раза ($p < 0,001$) и 3 раза ($p < 0,05$), по сравнению с контролем, соответственно, что свидетельствует о демиелинизации. Выявлена тенденция к демиелинизации после 4-недельного введения ДМСО в концентрации 0,01 % и 6-недельного в концентрации 0,1 %.

Выводы. (1) Введение ДМСО в концентрации 1 % в течение 4 недель приводит к увеличению двигательной активности в тесте «Открытое поле», а в концентрациях 0,1 и 0,01 % — к усилению тревожных реакций мышей C57BL/6 в тестах «Открытое поле» и «Закапывание шариков». (2) Хроническое введение ДМСО не влияет на пространственную рабочую память мышей C57BL/6. (3) Введение ДМСО в концентрациях 0,01 и 1 % в течение 6 недель приводит к демиелинизации в мозолистом теле головного мозга мышей C57BL/6.

Работа поддержана грантом РНФ № 22-25-00075.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-42a

Экспериментальная фармакокинетика соединения АЛМ-802, обладающего кардиопротективной активностью

Грибакина О. Г., Кравцова О. Ю, Колыванов Г. Б., Литвин А. А., Бочков П. О., Жердев В. П.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, e-mail: pron-ox@yandex.ru

Актуальность. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», в результате исследований в ряду α, ω-диарилметильных производных бис-(ω-аминоалкил)аминов было выявлено соединение N1-(2,3,4-триметоксибензил)-N2-{2-[(2, 3, 4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина (в виде тригидрохлорида) с рабочим шифром АЛМ-802, которое по своей кардиопротективной активности, изученной на животных не уступает эталонному препарату триметазидину.

Цель. Изучение фармакокинетики соединения АЛМ-802 после однократного внутривенного (в/в) и внутрижелудочного (в/ж) введений крысам.

Методы исследования. Для количественной оценки концентраций АЛМ-802 в биоматериале (плазма крови, гомогенаты органов и тканей) использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты и их обсуждение. Исследуемое соединение вводили крысам в/в и в/ж однократно в дозах 10 мг/кг и 100 мг/кг соответственно. Анализируемое вещество после в/ж введения определялось в плазме крови на протяжении 12 ч. Максимальная концентрация АЛМ-802 в плазме крови (1064,79 нг/мл) достигалась через 3,0 ч после введения. Соединение АЛМ-802 достаточно медленно выводится из организма животных. Об этом свидетельствуют значения следующих фармакокинетических параметров: период полувыведения ($t_{1/2el}$) исследуемого вещества составил 2,6 ч, а среднее время удерживания вещества в организме животных (MRT) — 4,9 ч. Параметром, характеризующим степень проникновения лекарственного вещества (ЛВ) в ткани, является кажущийся объем распределения. Его величина у крыс составила 79,52 л/кг. Крайне высокое значение данного параметра указывает, что АЛМ-802 распределяется во всех жидких средах организма животных. Фармакокинетика соединения АЛМ-802 после его в/в введения крысам существенно отличается от кинетики в/ж введения, прежде всего более высокими концентрациями неизмененного соединения. После в/в введения соединение АЛМ-802 так же, как и в случае в/ж введения определяется в плазме крови на протяжении 12 ч. Кажущаяся начальная концентрация (C_0) АЛМ-802 в плазме крови крыс составила 15 427,87 нг/мл. $t_{1/2el}$ составил 3,2 ч, MRT — 4,6 ч, соответственно. Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что исследуемое ЛВ элиминирует из организма животных с невысокой скоростью и его можно отнести к группе «долгоживущих». Абсолютная биодоступность соединения АЛМ-802 после в/ж введения составила 4,45 %. Невысокую абсолютную биодоступность АЛМ-802 можно объяснить тем, что после в/ж введения соединение подвергается эффекту «первого прохождения» через печень с образованием конъюгатов с серной и глюкуроновой кислотами. В то же время после в/в введения этот эффект выражен в меньшей степени и в плазме крови, в основном, регистрируется исходное соединение. Соединение АЛМ-802 распределяется по органам и тканям неравномерно. Тканевая доступность изучаемого соединения в системе «головной мозг/плазма крови» составила 0,3; «печень/плазма крови» — 27,2; «почки/плазма крови» — 129,3. В органе-мишени — сердце — тканевая доступность АЛМ-802 составила 20,9.

Выводы. Изучена фармакокинетика соединения АЛМ-802 на крысах после различных способов введения и доз. Перспективность разработки лекарственной формы подтверждена его высокой тропностью к органу-мишени.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-43

Изучение фармакологической активности низкомолекулярного миметика 2-й петли BDNF при моделировании алкогольной зависимости у крыс

Григоревских Е. М., Надорова А. В., Сазонова Н. М., Колик Л. Г.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: grigorevskikh_e_m@staff.sechenov.ru

Актуальность. Снижение нейротрофической активности в гиппокампе вследствие хронического действия этанола, показанное в ранней работе Walker D. W. et al. в 1995 г., позволило предположить взаимосвязь между нейротрофическим фактором головного мозга (BDNF) и алкоголем. Длительное воздействие этанола приводит к нарушению регуляции опосредованного BDNF защитного механизма, сопровождающегося повышенным потреблением этанола. Нельзя исключить, что в этих условиях регуляцию функциональной активности BDNF через внутриклеточный ERK1/2 сигнальный путь следует учитывать при выявлении новых кандидатов для фармакотерапии аддиктивных расстройств, связанных с употреблением алкоголя. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова сконструирован и синтезирован димерный дипептидный миметик 2-й петли BDNF гексаметилендиамид бис-(-N-гексаноил-L-серил-L-лизина), или соединение ГТС-201, которое проявляло нейропротективные свойства и активировало MAPK/ERK сигнальный путь при взаимодействии с TrkB рецептором (Логвинов И. О. и др. 2018) в исследованиях *in vitro*.

Цель — исследование фармакологической активности ГТС-201 в условиях моделирования алкогольной зависимости у беспородных крыс.

Материалы и методы. Опыты выполнены на беспородных крысах самцах (n = 51) и самках (n = 55) которые, начиная с возраста 10 недель, содержались в индивидуальных клетках с предоставлением 10 % раствора этанола и воды в течение 24 недель. Для оценки уровня алкогольной мотивации измеряли: (1) алкоголь-депривационный эффект (АДЭ) (в г/кг) после 48-часовой отмены этанола, (2) среднесуточное потребление раствора этанола (в г/кг). Соединение ГТС-201 (т.пл.110 – 125 °С с разлож.; $[\alpha]^{24,5}_{D}$ — 14,9° (с 0,6, MeOH) τ = 12,00 мин) в дозе 5.0 мг/кг, внутрибрюшинно, вводили однократно за 30 минут до тестирования на АДЭ и субхронически в течение 5 дней раз в сутки.

Результаты и их обсуждение. После 24-х недель предоставления неограниченного доступа к этанолу самки и самцы крыс не различались по среднесуточному потреблению и предпочтению этанола, однако, были зарегистрированы статистически значимые половые отличия по показателю АДЭ, что указывает на более выраженное подкрепляющее действие этанола у самок крыс. Для последующих экспериментов было отобрано 36 самок (АДЭ 1.4 ± 0.1) и 38 самцов (АДЭ 1.0 ± 0.1). При оценке антиаддиктивного потенциала миметика BDNF установлено, что ГТС-201 в дозе 5 мг/кг при однократном введении снижал влечение к алкоголю после 48-и часов алкогольной депривации только у самок, не влияя на характер алкогольного поведения у самцов. ГТС-201 при субхроническом введении снижал потребление этанола в 1 и 2 дни наблюдений (ANOVA для повторных измерений F (5, 80) = 2,5053, p = 0,03688) только у самок крыс, не влияя на алкогольную мотивацию у самцов, что указывает на способность ГТС-201 ослаблять влечение к этанолу преимущественно у самок с высоким уровнем потребления этанола. Оценку фармакологических эффектов ГТС-201 проводили после экспозиции животных с этанолом не менее 6-ти месяцев для того, чтобы более точно смоделировать алкоголь-индуцированные нарушения поведения и нейроадаптации, возникающие у человека при алкоголизме. Поскольку предполагаемая фармакологическая мишень BDNF-сигналинг претерпевает изменения в ходе хронического действия алкоголя, длительное содержание лабораторных животных в условиях неограниченного доступа к этанолу может рассматриваться как наиболее релевантный подход с точки зрения нейробиологических механизмов формирования алкогольной зависимости.

Выводы. Экспериментально доказана зависимая от пола возможность фармакологической регуляции сформированной алкогольной мотивации с помощью гексаметилендиамид бис-(-N-гексаноил-*L*-серил-*L*-лизина).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-43a

Дизайн, синтез и изучение спектра фармакологической активности оригинальных ингибиторов матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов

Григоркевич О. С., Мокров Г. В., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: oksana.grigorkevich@mail.ru

Актуальность. Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать основные компоненты белков внеклеточного матрикса, который участвует во многих физиологических процессах в организме (Cabral-Pacheco G. A., et. al., 2020). Среди ММП наиболее исследованными ферментами считаются ММП-2 и ММП-9. В организме они в процессе воспаления и окислительного стресса оказывают пагубное воздействие на компоненты белков внеклеточного матрикса и приводят к развитию ряда патологических состояний, включая нейродегенеративные, сердечно-сосудистые, онкологические заболевания и др. (Рогова Л. Н. и др., 2011). В связи с этим актуальным является разработка оригинальных ингибиторов ММП-2 и ММП-9.

Целью данного исследования являлось молекулярное конструирование, синтез и изучение спектра фармакологической активности новых ингибиторов ММП-2 и ММП-9.

Материалы и методы. Конструирование проводили с использованием фармакофорного подхода. Расчеты молекулярного докинга осуществляли с помощью программы Glide (Schrodinger, Inc.). Отобранные соединения синтезировали методом классического органического синтеза. Константы ингибирования определяли флуориметрически с использованием субстрата Mca-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH2 и рекомбинантных ММП-2 и ММП-9 человека. Нейропротекторную активность соединений изучали на модели окислительного стресса на клетках линии HT-22. Антигипоксическую активность выявляли на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией у мышей в интервале доз 0,01 – 1 мг/кг, в/б. Анальгетическую и мнемотропную активность изучали на мышах линии C57Bl/6 в интервале доз 0,01 – 1 мг/кг, в/б в тестах «горячая пластина» и «Y-лабиринт» соответственно. Кардиопротективную активность изучали на модели острого инфаркта миокарда (ОИМ) по методу A. Selye (Selye A. I. et al., 1960) на беспородных крысах-самцах в дозе 30 мг/кг/сут, 3 дня до и 7 дней после ОИМ, п.о.

Результаты и их обсуждение. На основании структурных требований к селективным ингибиторам желатиназ нами были сконструированы новые соединения из группы бензоиламино(фенилсульфонил)-замещенных циклических аминокислот. Их структура в качестве ингибиторов ММП-2 и ММП-9 была подтверждена методом молекулярного докинга. Синтез 10 соединений (АЛ-828, МЛ-292, МЛ-293, МЛ-269, ГО-47, ГО-10, КМ-29, ГГМ-10, ГГМ-14, ГГМ-27) был проведен в 3 стадии, с общим выходом 40 – 50 %. В эксперименте *in vitro* показана селективная ингибирующая активность для АЛ-828, МЛ-269 по отношению к ММП-2 с Ki $4{,}5\cdot10^{-5}$ М и $8{,}25\cdot10^{-5}$ М соответственно. Для ГГМ-27 показана ингибирующая активность по отношению к ММП-2 (Ki = $9{,}4\cdot10^{-5}$ М) и ММП-9 (Ki=$90\cdot10^{-5}$ М). Для соединений АЛ-828 и ГГМ-27 выявлена нейропротекторная активность в концентрациях 10^{-8} М и 10^{-5} – 10^{-6} М соответственно. Антигипоксическая активность была показана для соединений АЛ-828, МЛ-293, ГГМ-14 в дозе 0,01 мг/кг, МЛ-269, ГО-10 в дозе 0,1 мг/кг, ГО-47 в дозе 1 мг/кг и КМ-29 в дозах 0,01 мг/кг и 1 мг/кг. Для соединения ГГМ-14 выявлена анальгетическая и мнемотропная активность в дозе 0,1 мг/кг. Для отобранного соединения АЛ-828 в эксперименте по изучению влияния курсовой терапии на размер экспериментального инфаркта миокарда (ИМ) показано, что АЛ-828 способствует уменьшению площади ИМ по сравнению с контролем в 2 раза и препятствует развитию раннего постинфарктного ремоделирования с терапевтическим эффектом 56 %. Изученные новые ингибиторы относятся к малотоксичным соединениям, для АЛ-828 у мышей $ЛД_{50}$ составляет 398,8 мг/кг, в/б и 1500 мг/кг, п.о.

Выводы. В результате работы были получены оригинальные малотоксичные фармакологически активные ингибиторы ММП-2 и ММП-9.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-44

Фармакотерапия головной боли. Традиции и инновации

Гришин А. И., Решетько О. В.

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского», г. Саратов, e-mail: reshetko@yandex.ru

Актуальность. Используемые в современной терапии цефалгий лекарственные препараты (ЛП) могут плохо переноситься или быть противопоказаны некоторым пациентам. Поэтому проблема фармакотерапии цефалгий, а также разработка и внедрение новых ЛП по-прежнему остаются актуальными задачами.

Цель. Обобщение на основании анализа литературных и иных данных информации о разработке и внедрении инновационных ЛП, которые могут применяться в терапии цефалгий.

Материалы и методы. Осуществлялся поиск информации (научные статьи, клинические и доклинические исследования, пресс-релизы компаний и другие источники) по ключевым словам и их комбинациям на английском (headache, innovative drugs, migraine, analgesics) и русском (головная боль, инновационные препараты, мигрень, анальгетики) языках. Выявленные в ходе поиска международные наименования, наименования действующих веществ и/или проектные наименования ЛП также использовались в дальнейшем поиске. Поиск научных статей осуществлялся в поисковой системе PubMed (MEDLINE), научных электронных библиотеках КиберЛенинка, Elibrary; поиск исследований — в реестрах клинических испытаний (clinicaltrials.gov, Государственный реестр лекарственных средств); поиск пресс-релизов, новостных источников — поисковые системы Яндекс, Google.

Результаты и их обсуждение. За последние 5 лет, начиная с 2018 года, на различных стадиях жизненного цикла находились 17 ЛП. 4 из них разрабатывались в России, 13 — в других странах. Разработка двух ЛП (M207/C213 — система микроигл золмитриптана, AMG301 — антитела к рецептору РАС) была приостановлена или прекращена, остальные из 15 ЛП либо уже вышли на мировой рынок (10 ЛП), либо исследования по ним продолжаются (5 ЛП). ЛП относятся к 9 разным химическим группам. Среди новых ЛП можно выделить 4 группы по направлению разработки: избирательные агонисты рецепторов подтипа 5-HT1F; ЛП, влияющие на кальцитонин-ген связанный пептид; ЛП, воздействующие на иные звенья патогенеза боли; известные вещества в новых лекарственных формах. Агонизм в отношении серотониновых рецепторов 5-HT1F-подтипа исключает вазоконстрикторные эффекты триптанов. Кальцитонин-ген связанный пептид считается основным «медиатором» мигренозных приступов и ЛП, влияющие на него, используются для профилактики или для купирования мигренозных приступов, некоторые ЛП (галканезумаб) — также для лечения эпизодов кластерной головной боли. Практически все зарубежные ЛП одобрены агентством FDA (Food and Drug Administration), препарат Атогепант находится на стадии регистрации в Евросоюзе. Один зарубежный препарат (Lu AG09222) находится на стадии клинических испытаний. Два зарубежных препарата (Фреманезумаб, Эренумаб) зарегистрированы в России в 2020 году, четыре (Ласмидитан, Атогепант, Галканезумаб, Эптинезумаб) — проходят в России клинические исследования. Все ЛП, разрабатываемые в России (Анодинол, Тиовюрцин, KFU-01, лоперамид в форме назального спрея) находятся на стадии клинических или доклинических исследований.

Выводы. Таким образом, новые препараты для терапии цефалгий и других видов боли в настоящее время находятся на разных стадиях жизненного цикла. Большая часть новых ЛП уже поступила на фармацевтический рынок, в том числе и на российский. В большинстве своем препараты обладают инновационными механизмами действия и, несмотря на конкуренцию, собственными преимуществами. Препараты новых групп открывают возможности качественно новой терапии, в том числе эффективной для пациентов, толерантных к другим методам лечения.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-44a

Сравнительное исследование нейротропного действия витамина B_{12}, аквакобаламина и гептаметилового эфира цианоаквакобириновой кислоты на модели тиосемикарбазидовых судорог у крыс

Гришина Т. Р.[1], Громова О. А.[1,2], Богачева Т. Е.[1], Калачева А. Г.[1]

[1]*ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново, e-mail: farma37@bk.ru*

[2]*Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, г. Москва, e-mail: unesco.gromova@gmail.com*

Актуальность. Витамин B_{12} (цианокобаламин) — уникальный природный комплекс кобальта, который содержит в своем составе замещенное корриновое кольцо. Изучение свойств и расширение области практического применения производных витамина B_{12} является актуальным. В данной работе выполнено сравнительное исследование цианокобаламина и его производных — аквакобаламина и гептаметилового эфира цианоаквакобириновой кислоты (ГЭЦАКК).

Цель исследования — изучить влияние различных химических форм кобаламина на выраженность и тяжесть течения первично-генерализованных судорог, вызванных тиосемикарбазидом, у крыс.

Материалы и методы. Исследование проведено на 30 нелинейных крысах-самцах массой 200 – 300 г. Животные разделены на 5 групп, по 6 крыс в каждой группе: первая — контроль-интактный; во второй, третьей, четвертой, пятой группах воспроизведена модель судорог введением внутрибрюшинно тиосемикарбазида в дозе 28 мг/кг массы; животным третьей группы внутримышечно вводили раствор цианокобаламина 0,5 мг/мл в дозе 60 мкг/кг массы животного в течение 18 дней (регистрационный номер П № 015993/01, ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь), четвертой — аквакобаламин в дозе 60 мкг/кг массы внутримышечно в течение 18 дней, пятой — внутримышечно в течение 18 дней вводили ГЭЦАКК в воде в дозе 60 мкг/кг массы животного. Статистическая обработка данных производилась с помощью программа «Statistica 6,0».

Результаты и обсуждение. У животных второй группы при введении тиосемикарбазида в 100 % случаев наблюдались первично-генерализованные судороги, проявляющиеся в виде вздрагивания, манежного бега, клонических судорог, тонико-клонических судорог с боковым положением, тонической экстензии. Летальность в этой группе животных составила 100 %. Курсовое введение цианокобаламина (третья группа) на модели судорог достоверно снизило тяжесть судорожных приступов по признакам «вздрагивание» и «тоническая экстензия, заканчивающаяся гибелью» по сравнению с контрольной группой. У животных, которым вводили аквакобаламин (четвертая группа) достоверно увеличился латентный период до судорог, снизилось количество судорожных приступов, уменьшилась тяжесть судорог по признаку «тоническая экстензия, заканчивающаяся гибелью» в сравнении с контрольной группой. Летальность животных третьей и четвертой групп животных группы составила 50 %. В пятой группе крыс, которым вводили ГЭЦАКК в воде в сопоставимой с другими веществами дозе значимо удлинился латентный период до судорог по сравнению с контрольной группой животных. Летальность животных в пятой группе наблюдения составила 67 %.

Выводы. Таким образом, исследуемые на модели первично-генерализованных судорог химические соединения кобаламина достоверно повысили выживаемость и уменьшили тяжесть и длительность судорог у крыс.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-44b

Нормализация гликированного гемоглобина крови у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Громова Л. Е., Назаренко Н. А., Качурина А. А., Платонов К. А.

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, e-mail: gromovaa@atknet.ru

Актуальность. Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, являющейся результатом нарушения секреции

инсулина, его действия или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. По результатам клинико-статистического анализа данных Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021 распространённость сахарного диабета 2-го типа на 100 тыс. населения Архангельской области составляло 3926,9. Это позволяет отнести Архангельскую область к числу регионов с наибольшей распространенностью сахарного диабета 2-го типа.

Цель. Анализ динамики показателя гликированного гемоглобина крови при назначении терапии сахароснижающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. Методом целенаправленной выборки были отобраны истории болезни 111 пациентов, наблюдающихся на базе ГБУЗ АО Первой городской клинической больницы им. Е. Е. Волосевич, эндокринологического центра города Архангельска с диагнозом: E11.7 — «Сахарный диабет 2 типа, с множественными осложнениями», E11.8 — «Сахарный диабет 2 типа, с неуточненными осложнениями», E11.9 — «Сахарный диабет 2 типа, без осложнений» за период с апреля 2020 года по октябрь 2022 года. Выборка включала пациентов обоих полов: 86 женщин (77 %) и 25 мужчин (23 %). Возраст от 37 до 88 лет. Был проведен анализ уровня гликированного гемоглобина и его достигнутых целевых значений.

Результаты и обсуждение. Прогрессирующая заболеваемость, ранняя инвалидизация и высокая смертность от осложнений ставят это заболевание в ранг важнейших медико-социальных и экономических проблем здравоохранения. В настоящее время для лечения сахарного диабета 2-го типа применяются 9 классов сахароснижающих препаратов, обладающих различными механизмами действия. Подбор адекватной сахароснижающей терапии и достижение целевых уровней гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом 2-го типа до сих пор представляет определенные сложности. В нашем исследовании сахароснижающие препараты принимали все пациенты (100 %), из которых монотерапия была назначена 44 %. Бигуаниды (метформин) получали 87 пациентов (78 %); производные сульфонилмочевины (гликлазид МВ, глимеперид) получали 31 человек (30 %); ингибиторы дипептидилпептидазы (эвоглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин, линаглиптин) — 24 человека (21 %); ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, ипраглифлозин) получали 16 человек (14 %), агонисты рецепторов глюканоподобного пептида-1 (дулаглутид) — 2 человека (1 %). Инсулинотерапия была назначена 29 (34 %) пациентам. В возрастной группе до 44 лет целевые значение гликированного гемоглобина (HbA1c) были достигнуты у 3 (50 %) пациентов; в возрасте от 45 до 59 лет целевые значение HbA1c были достигнуты у 10 (62 %) пациентов; в возрасте более 60 лет целевые значение HbA1c были достигнуты у 60 (67 %) пациентов.

Выводы.

1. Максимальные достижения целевых значений гликированного гемоглобина наблюдалось у пациентов возрастной группы (45 — 59 лет) и 60 плюс, составив 73 пациента.

2. Наиболее распространенным препаратом, используемым для лечения сахарного диабета 2-го типа оказался метформин. Его получали 87 пациентов (78 %).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-45

Разработка методики определения родственных примесей в субстанции нового соединения с противосудорожной активностью ГИЖ-272

Грушевская Л. Н., Сергеева М. С., Гаевая Л. М., Денисенко Е. Д., Минаев С. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: otopharm@mail.ru

Актуальность. Внедрение нового лекарственного средства в медицинскую практику невозможно без его фармацевтической разработки, одним из этапов которой является создание комплекса методик аналитического контроля и норм качества фармацевтической субстанции для производства лекарственного препарата. Важнейшим показателем качества фармацевтической субстанции является содержание родственных примесей, контроль которых в настоящее время достаточно жестко регламентируется требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV издания и Фармакопеей Евразийского экономического союза. Соответственно, высоки и требования к специфичности методики определения родственных примесей в фармацевтических субстанциях. В частности, разрабатываемая методика должна обеспечивать разделение и количественную или полуколичественную оценку как исходных, промежуточных и побочных продуктов синтеза субстанции, так и вероятных продуктов ее деструкции под действием факторов окружающей среды.

Целью настоящего исследования являлась разработка условий хроматографического разделения родственных примесей в субстанции ГИЖ-272, позволяющих оценить ее стабильность под действием солнечного света.

Материалы и методы. Исследования проведены на опытных образцах субстанции ГИЖ-272, а также образцах исходных и промежуточных продуктов ее синтеза (коричная кислота (примесь 1), хлорангидрид коричной кислоты (примесь 2) и оксим 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо [*b, d*]фуран-1-(*2H*)-она (примесь 3)) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном хроматографе LC-20 Prominence (Shimadzu Europa GmbH) с градиентным насосом и спектрофотометрическим детектором с переменной длиной волны. С целью изучения специфичности методики в отношении продуктов деградации ГИЖ-272 образцы субстанции также были подвергнуты действию света по стандарту ID 65 в камере ATLAS SUNTEST CPS+ (ATLAS MTT, США) в условиях общей световой экспозиции 1,2 млн люкс-ч и энергетической экспозиции в ближней ультрафиолетовой области 200 Вт·ч/м^2.

Результаты и их обсуждение. Для исследований были использованы хроматографические колонки BDS Hypersil C18 250 × 4,6 мм, 5 мкм (Thermo Scientific, США), Luna C18(2) 250 × 4,6 мм, 5 мкм (Phenomenex), Eclipse C18 150 × 4,6 мм, 5 мкм (Agilent Technologies) и подвижные фазы, включавшие ацетонитрил, метанол и буферные растворы со значениями pH от 2,0 до 8,0. Оптимального разделения основного вещества и примесей, присутствующих в субстанции, удалось добиться на колонке Eclipse C18 150 × 4,6 мм, 5 мкм (Agilent), в изократическом режиме элюирования в подвижной фазе ацетонитрил — 0,02 М раствор калия дигидрофосфата с pH 2,15 ± 0,05 (180:100, по объему), скорость потока подвижной фазы 1 мл/мин, температура хроматографической колонки — 25 ± 0,5 °С, аналитическая длина волны 215 нм. В этих условиях наблюдалось разделение пиков ГИЖ-272 и примесей 1 – 3, а также пиков пяти других неидентифицированных примесей, присутствовавших в субстанции (разрешение 1,5 и более). При хроматографировании образцов субстанции ГИЖ-272, подвергшихся действию света, было показано, что указанные выше условия позволяют обнаружить и определить содержание, как минимум, еще 6 примесей, являющихся продуктами фотодеструкции ГИЖ-272.

Выводы. Разработаны условия хроматографического разделения родственных примесей в субстанции ГИЖ-272, позволяющие обнаружить и оценить содержание технологических примесей (как исходных и промежуточных продуктов синтеза, так и ряда неидентифицированных примесей), а также продуктов фотодеструкции ГИЖ-272. Выбранные условия позволяют обеспечить специфичность методики в отношении указанных примесей, а, следовательно, позволяют получить данные о стабильности субстанции имеющие важное значение при разработке и изготовлении лекарственных форм на ее основе.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-45a

Дипептидные миметики нейротрофинов

Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», отдел химии лекарственных средств, Москва

Нейротрофины (NGF, BDNF, NT3 и NT4) представляют собой семейство близкородственных белков, контролирующих выживаемость, развитие и функционирование нейронов. Свои основные эффекты они осуществляют через Trk рецепторы, активирующие сигнальные каскады PI3K/AKT, MAPK/ERK и PLC-γ. Эти каскады в разной степени вовлечены как в основные (нейропротекцию, дифференцировку, синаптическую пластичность и нейрогенез), так и в побочные (гиперальгезию, катастрофическую потерю веса, онкогенез) эффекты нейротро-

финов. Фармакологическая ценность нейротрофинов вытекает из их участия в патогенезе ряда неврологических, психиатрических и метаболических заболеваний (ишемия мозга, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, депрессия, диабет и др). Поскольку применение полноразмерных нейротрофинов в клинике осложнено фармакокинетическими ограничениями и серьезными побочными эффектами, внимание исследователей направлено на создание низкомолекулярных миметиков нейротрофинов. Нейротрофины представляют собой симметричные гомодимеры, мономерные единицы которых содержат 7 бета-тяжей, связанных 4 шпилькообразными петлями, три из которых экспонированы наружу (петли 1, 2, 4) и, тем самым, наиболее доступны для распознавания рецептором. Мы высказали гипотезу, что основными фармакофорами являются центральные дипептидные фрагменты бета-изгибов петлеобразных структур нейротрофинов, а разные петли нейротрофинов имеют разную картину пострецепторного сигналинга. Это может позволить расщепить функции нейротрофинов с помощью их дипептидных миметиков и получить фармакологически пригодные соединения. В рамках этой гипотезы созданы гомодимерные дипептидные миметики отдельных петель NGF, BDNF и NT3. Соединения сконструированы по единому плану — сохранялся центральный дипептидный участок бета-изгиба, предшествующий а.о. заменялся на его биоизостер, димеризацию проводили по С-концам с помощью олигометилендиамина. Методом Вестерн-блот анализа было показано, что, подобно полноразмерным белкам, миметики NGF активируют TrkA, миметики BDNF — TrkB, а миметики NT3 — преимущественно TrkC. Селективность взаимодействия миметиков NGF с TrkA, а миметиков BDNF с TrkB была подтверждена также с использованием клеток HT-22, нокаутных по генам этих рецепторов. В экспериментах *in vitro* была выявлена дивергенция сигнальных путей нейротрофинов с помощью миметиков их отдельных петель. Миметик 4-й петли NGF (ГК-2) и миметик 1-й петли BDNF (ГСБ-214) активировали AKT и PLC-γ, а миметик 2-й петли BDNF (ГТС-201) — ERK и PLC-γ. Миметики 1-й петли NGF (ГК-6) и 4 -й петли BDNF (ГСБ-106) активировали все три пути. Миметики, активирующие все каскады, по своим эффектам были близки соответствующим нативным нейротрофинам. Так, ГК-6 обладал как нейропротективной, так и дифференцировочной активностью на клеточных культурах и снижал порог болевой чувствительности у крыс. Для ГСБ-106 была выявлена антидепрессивная активность, характерная для BDNF. С другой стороны, ГК-2, обладая выраженной нейропротективной активностью, не влиял на дифференцировку и не вызывал гиперальгезии, а ГСБ-214 и ГТС-201 проявляли нейропротективную, но не антидепрессивную активность. Соединения, активирующие AKT и PLC-γ (ГК-2 и ГСБ-214) обладали как нейропротективной, так и антидиабетической активностью. Ни один из изученных миметиков не вызывал потерю веса. Таким образом, паттерны активации пострецепторных путей полностью соответствовали спектру зарегистрированных фармакологических эффектов. Принципиальными и приоритетными являются доказательства того, что для проявления антидепрессивной активности необходима активация как PI3K/AKT, так и MAPK/ERK, а для нейропротекции достаточно активации AKT-сигнального пути. Наиболее активные миметики ГК-2 (гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина)) и ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина)) были отобраны для разработки в качестве потенциальных лекарственных препаратов для лечения острых нарушений мозгового кровообращения и депрессии соответственно. Эти препараты на настоящий момент прошли полный цикл доклинических и фармацевтических исследований. Полным ходом идут работы по миметикам NT3.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-46

Комбинированная фармакологическая терапия экспериментальной преэклампсии

Гуреев В. В., Северинова О. В., Алехин С. А.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки РФ кафедра фармакологии и клинической фармакологии, г. Белгород, oseverinova@mnogomed.ru

Актуальность. Преэклампсия до сих пор остаются одной из наиболее частых причин материнской и перинатальной смертности по всему миру. Функциональные нарушения, наблюдаемые при преэклампсии могут быть следствием этого заболевания, а также самостоятельно усугублять уже имеющиеся нарушения, что влечет за собой развитие более выраженного генерализованного спазма сосудов, повышение цифр артериального давления и, как следствие ишемические нарушения в органах.

Цель. Изучить протективную активность комбинации ацетилсалициловой кислоты с селективным ингибитором аргиназы II КУД 975, при коррекции ADMA — подобной преэклампсии.

Материалы и методы. Исследование проведено на 220 самках крыс линии Wistar, массой 250 – 300 г. В эксперименте воспроизводили ADMA-подобную модель преэклампсии (моделирование ADMA-подобной преэклампсии у исследуемых животных производили путем введения неселективного блокатора NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) 25 мг/кг/сут внутрибрюшинно с 14-х по 20-е сутки беременности). Для оценки возникающих морфофункциональных нарушений использовали следующие параметры: артериальное давление, коэффициент эндотелиальной дисфункции, микроциркуляцию в плаценте. На 21 сутки гестации экспериментальное животное наркотизировали путем внутрибрюшинной инъекции хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг массы тела, после чего проводились функциональные тесты.

Результаты и их обсуждение. При сочетанном введении ацетилсалициловой кислоты в дозе 10 мг/кг/сут и селективного ингибитора аргиназы II КУД 975 в дозе 3 мг/кг/сут, животным с экспериментальной ADMA-подобной преэклампсией отмечено статистически значимое снижение ($p < 0,05$) уровня систолического и диастолического артериального давления до 166,5 ± 6,5 мм. рт. ст. и 123,6 ± 6,8 мм. рт. ст. по сравнению с группами животных в которых данные фармакологические агенты применялись в монотерапии 192,3 ± 7,62 мм. рт. ст и 146,5 ± 4,19 мм. рт. ст и 167,4 ± 4,84 мм. рт. ст и 126,6 ± 4,85 мм. рт. ст. Так же происходило снижение коэффициента эндотелиальной дисфункции ($p < 0,05$) с 3,13 ± 0,21 усл. ед. (в контроле) до 1,39 ± 0,01 усл. ед. при сочетанном введении исследуемых препаратов, в группе животных, которым вводилась ацетилсалициловая кислота в дозе 10 мг/кг/сут данный показатель составил 1,78 ± 0,11 усл.ед. и 1,69 ± 0,08 усл. ед. в группе животных, которым КУД 975 вводился в дозе 3 мг/кг/сут. В проведенном экспериментальном исследовании также получены достоверные данные, указывающие на повышение показателей микроциркуляции в плаценте с 210,2 ± 11,18 ПЕд (перфузионные единицы) до 478,4 ± 13,3 ПЕд, что превосходит показатели полученные в группах животных, которым исследуемые фармакологические агенты вводились в качестве монотерапии 414,0 ± 14,7 ПЕд в группе животных, которым вводилась ацетилсалициловая кислота в дозе 10 мг/кг/сут и 420,2 ± 13,19 ПЕд в группе животных, которым КУД 975 вводился в дозе 3 мг/кг/сут.

Выводы. Применение селективного ингибитора аргиназы II КУД 975 в сочетании с ацетилсалициловой кислотой приводит к выраженной коррекции возникающих изменений: снижению систолического и диастолического артериального давления в 1,2 и 1,3 раза, снижению коэффициента эндотелиальной дисфункции в 2,2 раза и улучшению микроциркуляции в плаценте в 2,2 раза. Комбинация ацетилсалициловой кислоты и селективного ингибитора аргиназы II КУД 975 является перспективным направлением в лечении преэклампсии у беременных.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-47

Оценка возможных механизмов остеопротекторного действия супрамолекулярного комплекса на основе производных 3-оксипиридина в условиях стероид-индуцированного остеопороза

Даниленко Л. М., Корокин М. В., Покровский М. В., Даниленко А. П., Хентов А. А.

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, e-mail: danilenko_l@bsu.edu.ru

Актуальность. Остеопороз представляет собой сложное заболевание скелета, на которое оказывает, влияет множество факторов, в частности это длительный прием глюкокортикоидов.

Цель. Провести оценку остеопротекторного действия супрамолекулярного комплекса на основе производных 3-оксипиридина в условиях стероид-индуцированного и остеопороза с изучением потенциальных механизмов действия.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования изучался супрамолекулярный коплекс на основе производных 3-оксипиридина (в дальнейшем по тексту как композиция № 1). Для моделирования патологии остеопороза животным (крысы самцы линии Wistar) внутрибрюшинно в течение 5 недель вводили метилпреднизолон (МП) в дозе 5 мг/кг каждый 5 дней, внутрибрюшинно. В дизайн эксперимента были включены следующие группы: I группа — интактные животные (ежедневное пероральное введение физ. раствора); II группа — контрольная, введение (МП); III группа — МП + ЛХТ 21 – 16 в дозе 50 мг/кг; IV группа — МП + ЛХТ 21 – 18 в дозе 50 мг/к; V группа — МП + композицией № 1 в дозе 50 мг/кг). Во всех экспериментальных группах проводилась оценка уровня плотности костной ткани, уровень микроциркуляции и анализ гистоморфологических проб.

Результаты и обсуждение. Введение композиции № 1 приводило к предотвращению снижения плотности костной ткани, приближая значения к группе интактных животных. При анализе показателей микроциркуляции проксимального метафиза бедренной кости у животных в интактной группе данный показатель составил 101,1 ± 4,15 п.е., тогда как в группе II он достоверно снижался до значений 72,09 ± 3,26 п.е. ($p < 0,05$); группе III — до 67,8 ± 4,12 п.е. ($p < 0,05$); в группе IV отмечалось максимальное снижение показателя микроциркуляции до значений 55,3 ± 4,12 п.е. ($p < 0,05$). При проведении пробы с эндотелий-зависимой (в/в введение ацетилхолина) и эндотелий-независимой (в/в введение натрия нитропруссида) вазодилатацией с расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) установлено его увеличение с 1,22 ± 0,01 в группе интактных животных до 3,6 ± 0,07 ($p < 0,05$) в группе с МП; до 4,66 ± 0,09 ($p < 0,05$) в группе с L-NAME и до 6,31 ± 0,04 ($p < 0,05$) в группе МП+ L-NAME. Введение композиции №1 способствовало коррекции повреждения эндотелия. Так в группе МП+композиции № 1, КЭД снизился до значений 1,4 ± 0,02, в группе МП+L-NAME+композиции № 1 до значений 2,1 ± 0,03 соответственно, что подтверждает повышение биодоступности NO при введении композиции № 1. При изучении влияния композиции № 1 на маркеры окислительного стресса в сыворотке крови было обнаружено, что изначально содержание СОД и глутатионпероксидазы (ГП) в группах с МП и МП+L-NAME были достоверно ниже в сравнении с группой интактных животных ($p < 0,05$) на 32 и 41,3 % соответственно. Введение животным композиции №1 позволило статистически значимо увеличить концентрацию СОД и глупатионпероксидазы относительно группы животных с МП и МП+L-NAME. Отмечено изменение уровня малонового диальдегида (МДА) у группы животных с МП и МП+L-NAME, в виде достоверного повышения секреции до уровня 4,9 ± 0,1 и 5,2 ± 0,2 моль/л ($p < 0,05$) соответственно

Выводы. Супрамолекулярный комплекс на основе производных 3-оксипиридина проявляет остеопротекторное действие в условиях стероид-индуцированного остеопороза и приводит к сохранению показателей кровотока в костной ткани, снижению коэффициента эндотелиальной дисфункции и уменьшению оксидативного стресса.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-47a

Новые механизмы активации семейства рецепторов инсулина

Деев И. Е. [1], Гавриленкова А. А. [1,2], Серова О. В.[1], Бочаров Э. В.[1]

[1]*ФГБНУ Институт биоорганической химии им. ак. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва, Россия*
[2]*Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Россия, e-mail: deyevie@gmail.com*

Актуальность. Рецепторные тирозинкиназы играют ключевую роль в процессах развития, дифференцировки, пролиферации и миграции клеток. В отличие от других рецепторных тирозинкиназ представители семейства рецептора инсулина в неактивном состоянии образуют димеры. Это семейство состоит из трех гомологичных рецепторов — рецептора инсулина (IR), рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) и рецептора, подобного рецептору инсулина (IRR). IR и IGF-1R связываются со своими пептидными агонистами, тогда как IRR не имеет пептидо-белкового агониста, но может быть активирован внеклеточной щелочной средой. На данный момент роль в активации этих рецепторов трансмембранных доменов (ТМ) полностью не изучена. Предполагается, что в активном состоянии ТМ-домены этих рецепторов находятся в близком контакте.

Целью этой работы было изучение влияния ТМ-доменов на активацию рецепторов семейства рецептора инсулина.

Материалы и методы. Для этого нами были предсказаны ряд мутаций в ТМ-доменах этих белков, которые стабилизируют активную конформацию данных рецепторов путем образования солевых мостиков между ТМ-доменами рецепторов. Затем получены плазмиды, кодирующие мутантные формы рецепторов, содержащие двойные и одиночные замены в ТМ-домене. Далее мутантные формы рецепторов экспрессировали в клетках HEK293 и клеточные лизаты анализировали методом Вестерн блота с антителами против фосфорилированной формы этих рецепторов.

Результаты и обсуждение. В результате мы показали, что мутации F956E-S957R; I960E-G961R не влияли на характер активации рецептора IR. Замены I951E-F952R, I951E и F952R в IR приводили к фосфорилированию рецептора в отсутствии лиганда в отличие от рецептора дикого типа, который фосфорилируется только в присутствии инсулина. Также установлено, что активация рецептора IR с заменами I951E-F952R; I951E и F952R в отсутствии инсулина приводит к активации внутриклеточных сигнальных белков IRS-1 и ERK. В рецепторе IGF-1R двойная замена G949E и G950R приводит к активации рецептора. В случае рецептора IRR двойные замены V929E-G930R и A938E-A939R приводили к фосфорилированию рецептора при pH 7,4, в отличие от рецептора дикого типа, который активируется при значениях pH больше 8.0. Мутант V929E-G930R не реагировал на щелочную обработку и имел максимальную активацию при нейтральном pH. Единичные замены V929E и G930R также приводили к фосфорилированию рецептора при pH 7,4. Также автофосфорилирование рецептора IRR с двойными заменами V929E-G930R и A938E-A939R при нейтральных значениях pH внеклеточной среды приводит к активации внутриклеточного сигнального белка IRS-1. Это свидетельствует о том, что активирующие мутации в ТМ-домене приводят к образованию функционально-активных рецепторов.

Выводы. Исходя из полученных данных, мы можем сделать вывод о том, что трансмембранный домен играет важную роль в активации семейства рецептора инсулина и эти участки рецепторов можно рассматривать как потенциальную мишень для регулирования активности рецепторов семейства рецептора инсулина.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (РНФ) грант № 23-25-00298.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-48

Дипептидные лиганды TSPO: дизайн, синтез и фармакологическая активность

Деева О. А., Яркова М. А., Гудашева Т. А., Середенин С. Б.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: olga.angstrem@gmail.com

Актуальность. Транслокаторный белок (18 кДа, TSPO) рассматривается как одна из наиболее многообещающих мишеней для разработки новых анксиолитических препаратов. [B. Costa et al, Biochem. Pharm., 2020]. К физиологическим функциям TSPO относят перенос холестерина от внешней к внутренней мембране митохондрий, что является лимитирующей стадией в синтезе нейростероидов [R. Rupprecht et al, Nat. rew. 2009], которые в свою очередь взаимодействуют с отличным от бензодиазепинового участком ГАМКа-рецептора, вызывая анксиолитическое действие.

Целью работы являлось конструирование, синтез и изучение анксиолитической активности дипептидных лигандов TSPO.

Материалы и методы. Дипептидные лиганды конструировали с использованием оригинальной стратегии пептидного драг-дизайна, предложенной и развитой в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова [T. A. Gudasheva et al, Curr. pharm. des. 2018]. Лигандные свойства сконструированных дипептидов подтверждали методом молекулярного докинга, а также с использованием фармакологического ингибиторного анализа с блокатором TSPO — соединением PK-11195. Синтез дипептидов проводили методом активированных сукцинимидных эфиров в растворе. Анксиолитические свойства дипептидов изучались в тестах «Открытое поле со световой вспышкой» на мышах линии BALB/c, «Приподнятый крестообразный лабиринт» на мышах линии ICR, антидепрессивная активность была изучена в тесте «Вынужденное плавание» по Порсолту на мышах BALB/c. Дипептиды вводились однократной внутрибрюшинной (в.б.) инъекцией.

Результаты и их обсуждение. При дизайне дипептидных лигандов в качестве непептидного прототипа использовали алпидем, пиразолопиримидиновый лиганд TSPO. На основе его структуры были сконструированы дипептидные лиганды TSPO: амид N-карбобензокси-L-триптофанил-L-изолейцина (ГД-23) и амид N-фенилпропионил-L-триптофанил-L-лейцина (ГД-102). Для ГД-23 показано наличие анксиолитической активности в интервале доз 0,1 – 1,0 мг/кг, а для ГД-102 — в дозах на порядок меньших (0,01 – 0,1 мг/кг), что соответствовало рассчитанным с помощью докинга оценочным функциям аффинности (Docking Score, DS), DS ГД-23 — 10,86 ккал/моль, DS ГД-102 — 11,59 ккал/моль. Активность дипептидов сохранялась и при пероральном введении. Соединение ГД-102 проявляло антидепрессивную активность в дозах 0,01 и 0,05 мг/кг. Ингибиторный фармакологический анализ показал, что в присутствии блокатора TSPO-рецептора анксиолитическая активность ГД-23 и ГД-102 исчезает, что свидетельствует в пользу вовлеченности TSPO в эту активность. Исследование связи структуры и анксиолитической активности в ряду аналогов ГД-23 и ГД-102 позволило выявить фармакофорные фрагменты дипептидного лиганда TSPO: аминокислотные остатки Trp и Leu в их природной L-конфигурации, N-фенилалканоильный радикал и незамещенная амидная группа на С-конце. Необходимой последовательностью аминокислотных остатков является фрагмент Trp-Leu. Полученные данные позволяют предположить, что возможный эндогенный лиганд TSPO является пептидом, в структуру которого входит фрагмент -Phe-Trp-Leu-NH_2. Анализ базы данных пептидов EROP-Moscow [A. A. Zamyatnin. Nucleic acids research, 2006] показал, что из 19327 пептидов только два содержат последовательность Phe-Trp-Leu: Gastrin/cholecystokinin like peptide D1 (SEGGQDFWL) и Natalisin 2 (TLVMGSDGAFWLTRz). Эти пептиды могут быть предшественниками активного трипептида Phe-Trp-Leu.

Выводы. Таким образом, нами впервые в мире получен новый класс фармакологически пригодных лигандов TSPO, представляющих собой замещенные дипептиды.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-48a

Особенности использования нанопартикулированной формы статинов в эксперименте

Денисюк Т. А.

ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Курск, e-mail: denitatyana@yandex.ru

Актуальность. Одним из наиболее эффективных классов препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз при кардиоваскулярных заболеваниях являются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Для улучшения фармакокинетических параметров ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в НИИ им. Ореховича была разработана инновационная форма статинов, представляющая собой инъекционный раствор наночастиц розувастатина (Рз) в фосфолипидной оболочке размерами от 40 до 80 нм.

Цель. Изучить эндотелиопротективную и противовоспалительную активность Рз и нанопартикулированного розувастатина (НРз) на модели синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) у крыс и ксилол-индуцированной экссудации по Ойвину у кроликов.

Материалы и методы. 40 самцов крыс линии Wistar массой 250 – 300 г., которых рандомизировали и распределяли на 4 равные группы: 1) Интактные; 2) ССВР; 3) ССВР+Рз 8,5 мг/кг; 4) ССВР+НРз 11,6 мг/кг.

Для моделирования ССВР крысам подкожно в область холки вводили суспензию с 60 млрд микробных тел золотистого стафилококка (штамм 13407), с последующим ежедневным массажем места инъекции в течение 10 минут. Через 7 дней у животных с ССВР регистрировали показатели гемодинамики, уровень плазменных маркеров воспаления и экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) в аорте. Показатели гемодинамики: систолическое и диасталическоге артериальное давление (САД и ДАД) измеряли непрерывно в катетеризированной сонной артерии под наркозом (золетил 60 мг/кг + хлоралгидрат 150 мг/кг), посредством прогрмано-аппаратного комплекса «Biopac». С помощью внутривенного введения ацетилхолина (40 мкг/кг) и нитропруссида натрия (30 мкг/кг) определяли коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД). Активность воспалительного процесса определяли показателями С-реактивного белка, ФНО-α и ИЛ-6. Уровень метаболитов NO определяли колориметрическим методом в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида. Уровень экспрессии eNOS определяли в клеточном лизате аорты по методу R. J. Hendrikson. Для изучения противовоспалительной активности по методу Ойвина использовались 9 лабораторных кроликов. Трипановую синь вводили в краевую вену уха в виде 1 % раствора на 0,9 % растворе натрия хлорида из расчета 2 мл на 1 кг массы животного. Затем на участок кожи живота наносили 6 – 12 капель о-ксилола. Показателем проницаемости капилляров служили время появления на коже сине-окрашенных пятен и их диаметр. Изучаемые препараты вводились за 12 часов до нанесения ксилола в дозах 4,3 мг/кг (Рз) и 2,83 мг/кг (НРз).

Результаты и обсуждение. Применение Рз и НРз нормализовало гемодинамические параметры, что проявилось в виде увеличения САД с 129,4 ± 2,2 мм рт. ст. до 135,0 ± 3,8 мм рт. ст. при применении Рз и 129,6 ± 4,3 мм рт. ст. при применении НРз, а также улучшило функцию эндотелия, что проявилось в виде снижения КЭД с 3,7 ± 0,5 до 1,7 ± 0,5 при применении Рз и 1,5 ± 0,2 при применении НРз. Кроме того, препараты достоверно увеличили экспрессию eNOS в сравнении с контролем с 5,4 ± 0,4 до 41,0 ± 6,3 при применении Рз и до 54,1 ± 6,5 при применении НРз.

Исследуемые препараты редуцировали биохимические признаки воспаления. Изучение противовоспалительной активности по методу Ойвина выявило значимое антифлогистическое действие препаратов. При этом нанопартикулированная форма оказалась на треть более эффективной в сравнении с базовой субстанцией в отношении снижения площади пятен.

Выводы. Данное исследование демонстрирует целесообразность применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы при заболеваниях, сопровождающихся системным воспалением. Перспективным направлением можно считать применение нанопартикулированных форм, увеличивающих биодоступность и улучшающих фармакотерапевтическую эффективность статинов.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-49

Особенности тромбоцитопоэза и морфо-функциональных свойств тромбоцитов на фоне применения клопидогрела

Добринская М. Н.[1], Александрова А. Д.[1,2], Антропова И. П.[1,2]

[1]*Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург, e-mail: maria-nd@mail.ru*
[2]*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН*

Актуальность.Тромбоциты как полифункциональные клетки при травме и хирургической операции не только обеспечивают первичный и вторичный гемостаз, они также инициируют и регулируют местную воспалительную реакцию, стимулируют регенераторные процессы. Доказано, что рецепторами $P2Y_{12}$ обладают не только тромбоциты, но и мегакариоциты. Предполагается, что клопидогрел может модифицировать эти рецепторы. Исследования эффективности и безопасности клопидогрела изучались, но вопрос о воздействии препарата на мегакариоциты остается мало изученным, несмотря на его важность для клинической практики.

Цель. Изучить влияние антиагреганта клопидогрела на тромбоцитопоэз и морфофункциональные свойства тромбоцитов.

Материалы и методы. Объект исследования — нелинейные белые крысы в возрасте 6 месяцев. Работа была одобрена ЛЭК УГМУ и проводилась в соответствии с «Методическими рекомендациями по содержанию лабораторных животных в виварии научно-исследовательских институтов и учебных заведений». Животным опытной группы ($n = 5$) *in vivo* вводили антиагрегантный препарат клопидогрел (в дозировке 30 мг/кг веса) путем ежедневных внутрибрюшинных инъекций в течение 7 суток. Контрольная группа являлась интактной ($n = 5$). Взятие крови осуществляли пункцией сердца.

Тромбоцитарные показатели крови определяли с использованием гематологического анализатора «MEDONIC M 20», агрегационную активность — на агрегометре «Биола» с индуктором АДФ. Костный мозг получали из бедренной кости. Мазки фиксировали красителем-фиксатором Май-Грюнвальда и докрашивали раствором Романовского. Определяли основные стадии развития клеток мегакариоцитарного ростка (промегакариоциты, базофильные, полихроматофильные и оксифильные мегакариоциты). Статистическая обработка проводилась в программе «Statistica» с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. АДФ значимо индуцировал агрегацию тромбоцитов у контрольных животных, однако в опытной группе агрегация была заблокирована, что свидетельствует о выраженном снижении функциональной активности. Формирование клеток мегакариоцитарного звена происходит поэтапно, оценивая их морфологические особенности, можно сделать вывод о стадии развития и эффективности функционирования в отношении продукции тромбоцитов. Промегакариоциты в опытной группе были выявлены в значительно меньшем количестве, чем в контрольной группе. В то же время базофильных мегакариоцитов наблюдали большее количество в опытной группе в сравнении с контрольной. Отмечено, что отношение базофильных мегакариоцитов к промегакариоцитам в опытной группе в 2 раза выше, чем в группе контроля: (3,46 и 1,60 соответственно). Количество полихроматофильных и оксифильных мегакариоцитов, которые являются основным функциональным звеном, не имело существенных различий между группами. Возможно, это связано компенсацией за счет активного развития более молодых форм, с целью поддержания постоянного количества форм активно функционирующих. Уровень тромбоцитов был существенно выше у животных, получавших клопидогрель. Данный феномен можно объяснить компенсаторным повышением количества тромбоцитов на фоне действия клопидогрела, применение которого обусловило функциональную недостаточность.

Выводы. На фоне необратимого блокирования рецепторов АДФ $P2Y_{12}$ клопидогрелем происходит сдвиг в сторону более зрелых форм мегакариоцитов, наблюдается более быстрая наработка тромбоцитов, уровень которых существенно повышается на фоне значительного снижения функциональной активности.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-49a

Исследование общетоксического действия инновационных соединений никелида титана с добавлением серебра

Добринская М. Н., Гордиенко И. И., Изможерова Н. В.

Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург, e-mail: maria-nd@mail.ru

Актуальность. В настоящее время ведется постоянный поиск новых биосовместимых материалов, способных эффективно замещать костные дефекты после травм и оперативных вмешательств.

Цель. Определить общетоксическое действие инновационных материалов на основе никелида титана с добавлением серебра на организм экспериментальных животных.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены в условиях вивария кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Объектом изучения служили образцы порошка никелида титана (НТ) с добавлением серебра (образец 1 содержал 0,3 % серебра, образец 2 – 0,5 % серебра). В качестве контроля использовался порошок НТ без добавления серебра. Исследование острой системной токсичности проводили согласно ISO 10993-11:2006 на белых беспородных мышах мужского пола в диапазоне массы тела 17 – 23 г. Для получения надосадочной жидкости 4 г исследуемого материала инкубировали в 20 мл физиологического раствора и в 20 мл хлопкового масла — при 37 ± 1 °С в течение 72 ч при перемешивании со скоростью 50об/мин. Соответствующая среда использовалась в качестве контроля в каждом случае. Двадцать мышей использовались для каждого образца, по десять для каждого вида извлечения, десять для контроля. Надосадочную жидкость на водной основе вводили мышам внутривенно в хвостовую вену, на неводной — внутрибрюшинно, в объеме 50 мл/кг. Каждое животное наблюдали через 4, 24, 48 и 72 ч для выявления каких-либо аномалий, включая потерю массы тела и смерть. С целью выявления местно-раздражающего действия 5 кроликам породы Шиншилла методом накожных аппликаций на участок кожи 5 × 5 см правого бока наносили надосадочную жидкость НТ, содержащего 0,5 % серебра с помощью ватно-марлевого тампона, при экспозиции 4 часа. Противоположная сторона служила контролем — аппликацию проводили с дистиллированной водой. Спустя 4 часа ватно-марлевые тампоны удаляли и оценивали реакцию кожи в течение первых 5 часов после нанесения на кожу, затем 1 раз в день в течение 14 суток. Исследования раздражающих свойств образцов методом конъюнктивальной пробы проведены на 4 кроликах породы Шиншилла. Для постановки пробы одну каплю водного экстракта образца НТ, содержащего 0,5 % серебра вводили глазной пипеткой под верхнее веко правого глаза, а в левый глаз (контрольный) вводили такое же количество дистиллированной воды, после чего в течение одной минуты слегка прижимали слёзно-носовой канал. Результаты оценивали по состоянию оболочки глаза, наличию гиперемии и инъецированию сосудов конъюнктивы и склеры, слезоточивости, изменению зрачка, отёчности век, наличию выделений из глаз через 15, 30, 60 минут и 3 часа после закапывания, в последующем — ежедневно в течение 14 суток.

Результаты и обсуждение. При оценке состояния лабораторных животных после проведения теста по определению острой системной токсичности гибели животных и неблагоприятных клинических признаков не было зарегистрировано ни в одной группе животных за все время наблюдения. Эпикутанная аппликация надосадочной жидкости исследуемых образцов не приводила к каким-либо, реактивным нарушениям как в течение первых пяти часов после аппликации, так и в последующие 14 суток. При оценке раздражающих свойств НТ, содержащего 0,5 % серебра методом конъюнктивальной пробы не выявлены какие-либо отклонения со стороны изучаемых показателей во время всего периода наблюдения.

Выводы. Новые материалы на основе никелида титана с добавлением серебра не обладают острой системной токсичностью и не оказывают местно-раздражающего действия на организм экспериментальных животных.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-50

Механизмы действия антидепрессантов и потенциальная антидепрессантная активность меланокортинов

Долотов О. В.[1,2], Курко О. Д.[1], Марков Д. Д.[1], Гривенников И. А.[1]

[1]*Национальный исследовательский центр „Курчатовский институт», г. Москва*
[2]*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Биологический факультет, г. Москва, e-mail: olegd-img@rambler.ru*

Актуальность. Депрессия является одним из наиболее распространенных психических расстройств, вызывает значительное снижение качества жизни, связана с повышенной опасностью суицида и приводит к существенным социально-экономическим потерям. Так как традиционные антидепрессанты недостаточно эффективны и обладают выраженными негативными побочными эффектами, существует острая необходимость в разработке принципиально новых фармакологических средств лечения депрессии.

Цель. В рамках существующих гипотез о механизмах возникновения депрессии и механизмах терапевтических эффектов антидепрессантов провести анализ известных активностей представителей пептидного семейства меланокортинов (лигандов рецепторов, активируемых адренокортикотропным гормоном (АКТГ)) в отношении систем организма, вовлеченных в развитие депрессии, и провести экспериментальную проверку потенциальной антидепрессантной активности меланокортинов в животных моделях депрессии.

Материалы и методы. Исследование эффектов меланокортинов с использованием культур клеток мозга крысы и *in vivo* (влияние на экспрессию и уровни нейротрофических факторов, воспалительный ответ, активацию гипоталамо-гипофизарно надпочечниковой системы (ГГНС)). Исследование антидепрессантноподобной активности внутрибрюшинно вводимых меланокортинов в животных моделях депрессии (хронический непредсказуемый стресс и депрессивноподобное поведение, вызванное острым системным воспалением) в отношении ядерного симптома депрессии, ангедонии, с использованием теста предпочтения сахарозы.

Результаты и их обсуждение. Полученные нами результаты и данные литературы свидетельствуют о том, что меланокортины, в том числе периферически вводимые некортикотропные фрагменты АКТГ и их аналоги, обладают способностью ингибировать активность ГГНС, проявляют противовоспалительное действие, способны влиять на уровни нейротрофических факторов и моноаминов в мозге, стимулировать нейрогенез и синаптическую передачу в гиппокампе. Аналогичные активности характерны для клинически применяемых антидепрессантов и считаются связанными с их терапевтическими эффектами. Исследование эффектов меланокортинов в воспалительной модели депрессии показало, что эндогенные меланокортины альфа-меланоцитстимулирующий гормон (альфа-МСГ) и фрагмент АКТГ(4-10) ослабляют вызванную острым системным воспалением ангедонию у крыс. АКТГ(4-10), альфа-МСГ и их синтетические аналоги Семакс и Меланотан II при хроническом введении ослабляли или предотвращали развитие ангедонии и снижение массы тела в модели депрессии, вызванной хроническим стрессом.

Выводы. Анализ известных активностей меланокортинов показывает, что представители этого пептидного семейства способны влиять на те системы организма, которые вовлечены в депрессию и нормализуются при эффективной терапии антидепрессантами. Полученные нами данные о способности эндогенных и синтетических некортикотропных меланокортинов при периферическом введении оказывать антидепрессантную активность в воспалительной и стрессовой моделях депрессии подтверждают предположение о наличии у некортикотропных меланокортинов антидепрессантной активности. Это указывает на перспективность разработки на основе меланокортинов новых фармакологических средств для лечения депрессивных расстройств.

Работа проводилась при финансовой поддержке РНФ (проект № 22-25-00807).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-50a

Терапевтическая эквивалентность фабомотизола с пролонгированным и немедленным высвобождением у пациентов с генерализованным тревожным расстройством

Дорофеева О. А., Метлина М. В., Ивашкина Н. Ю.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: olga1118@yandex.ru

Актуальность. Однократный прием лекарственного препарата существенно повышает готовность пациента придерживаться режима терапии. Для решения проблемы необходимости многократного приема препарата, для поддержания его терапевтической концентрации, была разработана пролонгированная лекарственная форма фабомотизола 30 мг для однократного суточного приема. Согласно фармакокинетическим исследованиям, данная дозировка позволяет поддерживать терапевтические уровни циркулирующего препарата, а площади под кривой концентрации (AUClast) после приема фабомотизола с немедленным (НВ) и замедленным высвобождением (ЗВ) после установления равновесной концентрации сопоставимы. Имеющиеся данные изучения разных лекарственных форм препаратов показывают различия в спектре клинико-фармакологических эффектов и скорости их реализации при получении пациентами сопоставимых дозировок, что обусловило изучение не только биоэквивалентности, но и терапевтической эквивалентности фабомотизола с НВ и ЗВ.

Цель. Сравнительное изучение клинико-фармакологического действия и эффективности фабомотизола в суточной дозе 30 мг в лекарственной форме с пролонгированным и немедленным высвобождением у пациентов с генерализованным тревожным расстройством (ГТР).

Материал и методы. Исследовано 120 пациентов с ГТР (F41.1 по МКБ-10), с уровнем тревоги по шкале тревоги Гамильтона ≥18 баллов. В течение 28 дней терапевтическая группа из 58 пациентов получала фабомотизол с ЗВ (Афобазол РЕТАРД) (1 таб. — 30 мг) однократно в день, и группа из 53 пациентов — фабомотизол с НВ (Афобазол) (1 таб. — 10 мг) по 1 таблетке 3 раза. Использовались методики: шкала оценки тревоги Гамильтона (HARS), шкала оценки выраженности симптоматики (ШОВС), шкала общего клинического впечатления (CGI-S, подшкала «Тяжесть заболевания»).

Результаты и их обсуждение. Обе терапевтические группы не различались по фоновым показателям, что свидетельствует о клинической однородности включенных в исследование пациентов ГТР ($p > 0{,}05$).

Состояние больных в разных терапевтических группах с 7 дня и на последующих визитах сопровождалось значимым ($p < 0{,}001$), сопоставимым ($p = 0{,}923$), снижением суммарного балла HARS: в группе с НВ фабомотизола с 21,9 до 8,7 со снижением на 60 %, в группе с ЗВ — с 22,5 до 9,5 на 58 % к 28 дню лечения.

Анализ отдельных показателей ШОВС в группах больных, получающих разные лекарственные формы фабомотизола показал с 7 дня и последующие периоды исследования сопоставимую значимую редукцию практически всей психопатологической симптоматики ($p < 0{,}05$). Результат сравнения динамики показателей ШОВС, сгруппированных по клинико-фармакологическим эффектам фабомотизола, показал статистически значимую реализацию всех ожидаемых клинико-фармакологических эффектов: анксиолитического, антиастенического, стимулирующего, нормализующего сон, вегетотропного без значимого различия ($p > 0{,}05$) в изучаемых терапевтических группах.

Распределение больных по степени тяжести заболевания (CGI-S) в изучаемых группах на всех визитах не различалось ($p > 0{,}05$) и составляло на 28 день терапии: при НВ — «не болен» — 18,8 %, «пограничное состояния» — 17 %, «легко болен» — 49,2 %, «болезнь средней тяжести» — 15 %, а при ЗВ — «не болен» — 17,2 %, «пограничное состояния» — 22,4 %, «легко болен» — 55,3 %, «болезнь средней тяжести» — 5,1 % больных.

Выводы. Применение фабомотизола в лекарственных формах с немедленным и замедленным высвобождением (Афобазол и Афобазол РЕТАРД), в одинаковой суточной дозе 30 мг, продемонстрировало терапевтическую эквивалентность и отсутствие различий в реализации клинико-фармакологических эффектов у больных ГТР.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-51

Определение липофильности левофлоксацина в присутствии ионов магния методом спектрофотометрии

Дрикер М. Б.[1], Бахтин В. М.[1, 2], Изможерова Н. В. [1, 2]

1ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, e-mail: mdriker@yandex.ru
[2] ИВТЭ УрО РАН, г. Екатеринбург

Актуальность. Левофлоксацин широко применяют для лечения инфекционных заболеваний. Важным фактором, определяющим фармакокинетику препарата, является его липофильность. Левофлоксацин практически полностью всасывается при приеме внутрь, широко распределяется в организме человека, накапливается в терапевтических концентрациях в органах и тканях. Левофлоксацин способен образовывать хелатные соединения с ионами металлов, в том числе магния, что ассоциируется с рисками побочных эффектов, а применение магнийсодержащих препаратов снижает биодоступность фторхинолонов и эффективность лечения.

Цель. Определение липофильности соединений, образующихся при взаимодействии левофлоксацина с ионами магния методом спектрофотометрии.

Материалы и методы. Оценка липофильности левофлоксацина (Lfx) производилась методом жидкостной экстракции в н-бутанол в делительных воронках. Водная фаза готовилась путём смешения 1 мл раствора левофлоксацина 500 мкмоль/л, 0,5 мл аммиачного буфера с pH = 9,5 и 0/1/2/3 мл $MgSO_4$ 500 мкмоль/л, объём доводился до 5 мл дистиллированной водой. Отношение молярных концентраций Mg: Lfx составило соответственно 0:1, 1:1, 2:1, 3:1. Водный раствор и 5 мл н-бутанола переносились в делительную воронку, где при встряхивании в течение 1 минуты проводилась экстракция. После расслоения системы отбиралось 1,5 мл водной фазы, которые разбавлялись 1,5 мл HCl 0,4 М для разрушения комплексов. Концентрация левофлоксацина определялась спектрофотометрически с помощью прибора СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», Россия) при длине волны 293,9 нм в кюветах на 10 мм. Рассчитывался коэффициент распределения «бутанол/вода» ($\log P$). Каждый опыт проводился не менее 3 раз. Статистическая обработка проведена в программе Jamovi 2.3.21. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, использованы дисперсионный анализ (ANOVA) и критерий Тьюки. Критический уровень значимости $p < 0{,}050$.

Результаты и их обсуждение. Коэффициент распределения левофлоксацина $\log P$ в отсутствие магния составил –0,481 ± 0,056, что говорит об умеренном распределении вещества в н-бутанол. Липофильность левофлоксацина в составе магниевых комплексов была выше: при смешении Mg^{2+} и Lfx в соотношении 1:1, 2:1, 3:1 log P был равен соответственно -0,312 ± 0,222, –0,200 ± 0,030, –0,242 ± 0,010 (различие четырёх групп значимо, $p < 0{,}001$, ANOVA; при апостериорном сравнении с опытом без магния $p < 0{,}001$ во всех случаях, критерий Тьюки). Липофильность нарастала при увеличении соотношения Mg^{2+}: Lfx от 1:1 до 2:1 (p = 0,012, критерий Тьюки), а далее наступал эффект насыщения, и распределение значимо не изменялось ($p = 0{,}135$, критерий Тьюки).

Левофлоксацин проявляет свойства амфотерного соединения с изоэлектрической точкой в нейтральной области. В щелочной среде с pH = 9,5 он находится в анионной форме Lfx^- за счёт диссоциации карбоксильной группы. Комплексы с ионами Mg^{2+} образуются за счёт формирования ионной связи с отрицательно заряженным карбоксильным кислородом и координационной связи с карбонильным кислородом. При комплексообразовании происходит нейтрализация отрицательного заряда левофлоксацина с формированием незаряженного липофильного соединения состава $[MgLfx_2]^0$.

Выводы. Присутствие ионов магния повышает способность левофлоксацина распределяться в неполярный растворитель н-бутанол при pH = 9,5.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-51a

Доклинические исследования безопасности лекарств

Дурнев А. Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, Россия, e-mail: addurnev@mail.ru

Актуальность. Доклиническая оценка безопасности лекарств (ДОБЛ) направлена на защиту здоровья человека за счет исключения потенциальных лекарств, прогнозируемый риск клинического применения которых превышает возможную пользу и является неотъемлемой частью исследований по разработке новых лекарств.

Цель. Анализ современного состояния и перспектив развития исследований в области доклинического исследования безопасности лекарств.

Материалы и методы. Обобщение опыта работы отдела лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» и литературных сведений, раскрывающих современные тенденции развития исследований в области регуляторной токсикологии.

Результаты и их обсуждение. Исследования ДОБЛ характеризуются консервативным постоянством подходов и методов, но в последние годы существенно модифицируются. Это связано с возникновением различных взглядов и требований к оценке воспроизведенных и гибридных лекарств, инновационных препаратов, в том числе, созданных на основе био- и нанотехно-логий, а также успехами и неудачами в попытках использования новых биомедицинских подходов и методов исследований в области ДОБЛ.

Анализ современных нормативных документов, регулирующих практику ДОБЛ со стороны национальных и международных организаций; WHO, EMA, ICH, OECD, FDA, МЗ РФ и др., приводит к заключениям о незавершенности, противоречивости и недостаточной проработанности многих рекомендаций. Большинство из известных рекомендаций имеет рамочный характер, отдельные недостаточно научно обоснованы, другие излишне громоздки, формализованы и не учитывают того, что доказательство безопасности каждого лекарственного кандидата является самостоятельной научной задачей. В совокупности это создает серьезные трудности для экспериментатора и регулирующих ведомств, занимающихся экспертной оценкой данных ДОБЛ. Примеры некоторых затруднений, возникающих при проведении и последующей экспертизе ДОБЛ, разобраны в докладе.

Отмечается стремление к редукции доклинических исследований, в том числе, путем необоснованной абсолютизации бесспорно прогрессивной в своей основе биоэтической концепции 3R, внедрения «альтернативных методов», минимизации требований при переходе от экспериментальных к клиническим исследованиям. Примеры негативных последствий такого подхода приводятся в докладе.

Также в докладе проанализированы положительные и отрицательные стороны практики, предполагающей привязку отдельных этапов ДОБЛ к фазам клинических исследований, проанализирована роль и значимость «альтернативных» методов и методов *in vitro* в системе ДОБЛ. Уделено внимание потенциальным возможностям использования в системе ДОБЛ постгеномных «-омик-технологий» и разобраны причины, тормозящие их внедрение в практику ДОБЛ. Особое внимание уделено трансляции экспериментальных данных с учетом «возмущающих факторов»: дозы, межвидовой и индивидуальной чувствительности, пути введения, выбора тест-системы, возраста, по-липрагмазии и др.

Выводы. Современная практика ДОБЛ основывается на хорошо отработанных принципах комплексного тестирования. Новые технологии и методы оценки доклинической безопасности лекарств не заменяют традиционных подходов и тестов. Они рассматриваются в качестве дополнительных, факультативных для получения вспомогательной информации при оценке токсикологического риска. Задача доклинической оценки каждого отдельного лекарства-кандидата была и остается самостоятельной научной задачей.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-52

Актуальные подходы в методологии трансфера разработки оригинальных лекарственных препаратов

Елизарова О. С., Беланов К. Ю., Федорова Д. И., М. И. Анохина М. И., Манцеров К. М., Архипов В. В.

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России. Москва, e-mail: elizarovaos@expmed.ru

Актуальность. Глобальные вызовы современности диктуют необходимость разработки собственных технологий, как одного из ключевых факторов развития государства. Реализация поставленной задачи требует формирования особой экосистемы отечественной медицинской науки, способствующей доведению разработанных технологий до пациента. Для формирования такой экосистемы важно осуществлять внедрение инновационных лекарственных препаратов (ЛП) с использованием современных методов проектного и программного управления.

Цель. На основании опыта по сопровождению проектов в медицине разработать модель процесса внедрения инновационного ЛП от идеи до пациента.

Материалы и методы. Подбор актуальной информации по доступным научным базам: КонсультантПлюс, РИНЦ, Scopus, MS Academic, MedLine, PubMed, Wiley

Задачи: 1. Проанализировать правовую базу осуществления программ исследований и предоставления правовой охраны результатам интеллектуальной деятельности (РИД) в сфере разработки и внедрения новых ЛП. 2. Сформулировать алгоритмы действий, касающиеся доклинических (ДКИ), клинических (КИ), постмаркетинговых (ПМКИ) исследований ЛП, направленных на обеспечение достаточного уровня доказательности эффективности и безопасности ЛП. 3. Предложить оптимальные пути масштабирования результатов разработок, поиска индустриальных партнеров, ввода в оборот и реализации стратегии коммерциализации. 4.Детализировать процесс трансфера и предложить пациент-ориентированную модель продвижения нового ЛП.

Результаты и их обсуждение. Изучены и обобщены материалы из доступных источников по вопросам осуществления программ научных исследований, управления проектами, предоставления правовой охраны РИД, методологических подходов к вопросам оценки эффективности и безопасности, разработке дизайна и стратегии ДКИ и КИ, трансфера технологий, продвижения и масштабирования результатов инновационных разработок, поиска индустриальных партнеров, путей ввода в оборот и реализации стратегии коммерциализации оригинального ЛП.

Для анализа и обобщения информации применялись современные информационно-аналитические программы для поиска и обработки больших баз неопределённо структурированных данных по ключевым словосочетаниям: оригинальный ЛП, регистрационные исследования, правовая охрана РИД, инновационная медицинская технология, методология ДКИ и КИ, управление проектами, трансфер медицинских технологий, стратегия коммерциализации оригинального ЛП, масштабирование результатов инновационных разработок, введение в оборот ЛП.

По результатам проведенной работы авторами был разработан базовый трек (от англ. track — «след, дорожка, колея, курс, трасса, путь») проекта по трансферу оригинального ЛП и представлена пациент-ориентированная модель внедрения нового оригинального ЛП.

Выводы.

1. Авторами разработана базисная модель внедрения оригинального ЛП.

2. Выделяют 11 основных стадий трансфера нового ЛП, осуществление которых включает в себя большое количество межфункциональных, взаимосвязанных и часто параллельно протекающих процессов.

3. Методологические подходы к трансферу оригинальных ЛП призваны способствовать ускорению реализации медицинских инноваций.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-52a

Разработка состава таблеток-ядер варениклина

Еремин В. А.[2], Блынская Е. В.[1,2], Тишков С. В.[1]

[1]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва*
[2]*ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва*

Актуальность. Активная фармацевтическая субстанция (АФС) варениклин является тартратом с химическим названием 7,8,9,10-Тетрагидро-6,10-метан-6Н-пиразино(2,3-h)(3)бензазепин (в виде тартрата). Варениклин тартрат представляет собой слегка гигроскопичный порошок светло-коричневого или почти белого цвета. Варениклин тартрат растворим в воде, умеренно растворим в диметилацетамиде, ацетонитриле, метаноле, гексане и этилацетате. Варениклин обладает доказанной эффективностью, обусловленную частичным агонизмом варениклина в отношении рецепторов, связывание с которыми уменьшают тягу к курению. На данный момент среди прямых аналогов представлен только препарат «Champix», производимый фармацевтической компанией «Pfizer», поэтому разработка отечественного аналога является актуальной темой исследований.

Цель. Разработка рационального состава таблеток-ядер варениклина для создания готовой лекарственной формы.

Материалы и методы. АФС варениклина тартрат (Lee Pharma Ltd., Индия) микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ, HEWETEN® 102, JRS Pharma, Германия), кальция гидрофосфат (Emcompress® Premium, JRS Pharma, Германия), натрия кроскармеллоза (Primellose®, DFE Pharma, Германия), кремния диоксид коллоидный (Аэросил® 200 VV Pharma, Evonik, Германия), магния стеарат (Ligamed MF-2-V, GALMAGS, Германия), вода очищенная. Исследования прочности, твердости, распадаемости, истираемости, остаточной влажности проводились согласно ОФС ГФ XIV, а также применяли методы многофакторного анализа — дисперсионный анализ, функция желательности Харрингтона.

Результаты и их обсуждение. В качестве метода получения таблеток-ядер выбрано влажного гранулирование. Выбранный процесс включает смешивание компонентов (варениклина, МКЦ, кальция гидрофосфата и натрия кроскармеллозы), их увлажнение водой очищенной, влажное гранулирование в смесителе и калибровку. Далее осуществляют сушку влажной массы, после чего проводят продавливание через сито. В процессе опудривания к полученному грануляту добавляют магния стеарат и смесь таблетируют. Конечная смесь включает примерно 0,85 % АФС и 97,9 % наполнителей, в основном МКЦ и кальция гидрофосфат. Малый объем увлажнителя неравномерно распределялся в смеси, в результате чего образовывались неоднородные по размеру частицы, снижалась степень сыпучести и нарушалась однородность массы таблеток. Переувлажнение таблеточной смеси приводило к образованию чрезмерно прочных гранул и, таким образом, затрудняло распадаемость. В результате дисперсионного анализа выявлено достоверное влияние влажности гранулята на значения прочности таблеток на раздавливание и распадаемости. Исходя из результатов исследования, установлено, что оптимальным является проведение процесса сушки до достижения значений потери в массе при высушивании гранулята 3,0 – 4,0 %. Соответственно, для сохранения фармацевтико-технологических свойств в рецептуру решено включить кремния диоксид коллоидный.

Выводы. Разработан состав таблеток-ядер варениклина, который включает в себя: варениклина тартрат 0,85, МКЦ 62,57, кальция гидрофосфата дигидрат 33,33, натрия кроскармеллоза 2,0, кремния диоксид коллоидный 0,5, магния стеарат 0,75 (содержание в 1 таблетке, мг). По результатам исследований стабильности была подтверждена совместимость АФС и других ингредиентов. Установлена взаимная совместимость всех вспомогательных веществ. Таблетки-ядра по предварительным данным органолептических показателей нуждаются в нанесении оболочки.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-53

Доклиническое изучение противоопухолевой активности 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она на экспериментальных опухолях животных

Еримбетов К. Т.[1], Антипова Ю. Е.[2], Буюклинская О. В.[3]

[1]*ООО «Научно-исследовательский технологический центр «Превентивной информационной медицины», г. Обнинск, e-mail: erimbetovkt@mail.ru*
[2]*Северный государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Архангельск, e-mail: antipovajulia@bk.ru*
[3]*Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург, e-mail: obfarm@mail.ru*

Актуальность. Одной из относительно новых и актуальных мишеней для терапии онкологических заболеваний является мультифункциональная серин/треониновая киназа гликогенсинтаза 3 бета (GSK3β), которая является одним из ключевых компонентов сигнальных путей регуляции энергетики, пролиферации и подвижности (миграции) нормальных, стволовых и злокачественных клеток. Известно, что этот фермент вовлечен в процессы онкогенеза, инвазии и метастазирования опухолей, а также в механизмы устойчивости раковых клеток к апоптозу и химиотерапии. В настоящее время активно обсуждается, что некоторые ингибиторы GSK3β могли бы применяться в борьбе с онкологическими заболеваниями. В частности, Одним из ингибиторов GSK3β является 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он и его ингибирующая активность, выраженная в виде концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}), составляет 35 мкМ.

Цель исследований. Исследование противоопухолевой активности лекарственного кандидата 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она в виде супрамолекулярного комплекса с бетадексом на мышах, привитых эпидермоидной карциномой легкого Lewis для оценки перспективы лечения онкологических заболеваний.

Материалы и методы. Исследование антипролиферативного и антиметастатического действия исследуемого препарата проводили на мышах-самцах F_1 (СВАЧС57В1/6) с имплантированной эпидермоидной карциномой легкого Lewis. Образцы опухолевой ткани готовили по стандартной методике и перевивали подкожно. Изучаемый препарат вводили внутрижелудочно с помощью зонда в дозах 25, 50 и 75 мг/кг массы тела животных. Критериями оценки противоопухолевой активности служили торможение роста опухоли (ТРО, %), индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) и увеличение продолжительности жизни (УПЖ, %) животных, получавших препарат. Переносимость3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она в виде супрамолекулярного комплекса с бетадексом оценивали, контролируя состояние и поведение животных.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что разрабатываемый препарат обладает выраженным антипролиферативным и антиместатическим действием в отношении опухолей эпидермоидной карциномой легкого Lewis. Внутрижелудочное введение исследуемого препарата мышам-опухоленосителям обеспечивает эффективное торможение роста опухоли (ТРО составил 40 – 70 %) и метастатического процесса, увеличение средней продолжительности животных (на 38 – 75 % по сравнению с контролем), снижение количества метастазов в легких (до 2,7 раза по сравнению с контролем), не оказывая статистически значимого влияния на изменения их массы тела. Наилучшие результаты были достигнуты при введении исследуемого препарата в дозах 25 – 50 мг/кг по сравнению с цисплатином и контролем.

Выводы. Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать на дальнейшие исследования 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она в виде супрамолекулярного комплекса с бетадексом в качестве средства для лечения онкологических заболеваний, вызванных гиперэкспрессией GSK3β, и может применяться самостоятельно или в комбинированной терапии с другими противоопухолевыми химиопрепаратами.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-53a

Интегративный подход в генотоксикологической оценке лекарственных средств

Жанатаев А. К., Дурнев А. Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: zhanataev@academpharm.ru

В системе доклинических исследований оценка генотоксичности является обязательным испытанием. Ее результаты во многих случаях определяют перспективы дальнейшей разработки каждого отдельного лекарства. Существующий подход к оценке генотоксичности предусматривает комплексное применение нескольких методов, результаты которых характеризуют способность исследуемого лекарства индуцировать генные, хромосомные и геномные мутации. Эти исследования оторваны от других токсикологических исследований и являются «вещью в себе». Тем ни менее, их результаты, обоснованно рассматриваются как характеризующие не только собственно генотоксические (мутагенные), но также потенциальные канцерогенные эффекты разрабатываемых лекарственных средств (ЛС).

Сегодня в области генотоксикологического тестирования ЛС активно прорабатываются новые направления. Во-первых, проводятся интенсивные разработки новых и совершенствование уже используемых методов. Во-вторых, осуществляется подбор оптимального сочетания методов, наилучшим образом характеризующих все известные генотоксические конечные точки (*end-points*). В-третьих, проводится работа, направленная на создание комплекса генотоксикологических исследований, который в перспективе должен стать альтернативой стандартному двухлетнему биотестированию на канцерогенность на грызунах.

Уже сегодня имеется принципиальная возможность объединить несколько тестов на генотоксичность *in vivo* на клетках периферической крови в один общий эксперимент в рамках хронического токсикологического исследования. Такая схема имеет ряд очевидных преимуществ: а) значительная экономия затрат на лабораторных животных; б) возможность одновременной оценки и сопоставления данных по нескольким генотоксическим конечным точкам (*end-points*) у одних и тех же животных; в) возможность сопоставления результатов с данными по гистопатологическим нарушениям, являющимся предикторами неопластической трансформации. Использование прижизненного малоинвазивного способа получения биоматериала для анализа (периферическая кровь) позволит отслеживать показатели в динамике, что значимо повышает чувствительность и специфичность каждого из тестов, предполагаемых к использованию. Исходя из современной методической оснащенности очевидны три теста *in vivo*, позволяющие детектировать различные категории генотоксических событий и выполнимые на минимальном количестве биоматериала. Это тест Pig-A на индукцию генных мутаций, микроядерный тест на индукцию хромосомных и геномных мутаций и тест ДНК-комет, выявляющий повреждения ДНК. Учитывая существование негенотоксических канцерогенов важно дополнить указанные исследования тестом на клеточную трансформацию *in vitro*.

На ранних этапах разработки ЛС для выбраковки неперспективных соединений по-прежнему целесообразно применять хорошо зарекомендовавшие себя тесты генотоксического скрининга на прокариотах или клетках *in vitro* (тест Эймса, тест MLA и др.), а также методы *in silico*.

Совокупный анализ данных *in silico*, результатов генотоксических тестов *in vitro* и *in vivo*, данных по гистопатологическим нарушениям и результатов теста на клеточную трансформацию *in vitro* обеспечит высокую надежность заключения о генотоксической (мутагенной) и потенциальной канцерогенности исследуемого ЛС-кандидата.

Представленный интегративный подход позволит всесторонне с высокой надежностью оценить генотоксическую безопасность, а также выявить потенциальные канцерогены, в том числе с негенотоксическим механизмом действия, он может послужить основой для разработки новой стратегии генотоксических исследований.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-54

Направленные иммунотропные воздействия как способ фармакологической регуляции процессов регенерации

Жданов В. В., Шерстобоев Е. Ю.

НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга Томского НИМЦ, г. Томск, e-mail: zhdanov_vv@pharmso.ru

Актуальность. Средства из группы «Регенеранты и репаранты» (по классификации РЛС) в основном представлены, за исключением небольшого числа иммунобиологических и синтетических препаратов, средствами природного происхождения, и обладают в основной своей массе недостаточной целевой эффективностью. Однако изучение механизмов действия этих веществ на организм может способствовать поиску новых мишеней для направленного регенеративного воздействия с целью создания новых высокоэффективных средств для стимуляции восстановления поврежденных тканей и органов.

Цель. Определение оптимальных мишеней для направленной стимуляции восстановительных процессов на основании общих закономерностей и механизмов регенеративного действия веществ природного происхождения.

Материалы и методы. В исследованиях использовали экспериментальные модели цитостатических миелосупрессий, цирроза печени, сахарного диабета, длительно незаживающей кожной раны, каррагинановую модель воспаления. Применяли гематологические, иммунологические, морфологические методы исследований. Для стимуляции восстановительных процессов животным вводили глицирам, байкалинат-лизин, антоцианы, гранулоцитарный КСФ, либо этоксипу — вещество из группы каркасных аминов.

Результаты и их обсуждение. Проведенные эксперименты позволили обнаружить способность активировать процессы восстановления кроветворения у ряда веществ, вызывающих поляризацию макрофагов в сторону М2. Убедительные свидетельства этого получены нами на моделях цитостатических миелосупрессий. Так, глицирам, антоцианы, байкалин ускоряли восстановление подавленного гранулоцито- и эритропоэза, преимущественно за счет активации гемопоэзиндуцирующего микроокружения, важнейшую роль в формировании которого играют иммунокомпетентные клетки. Стимулирующее действие рекомбинантного Г-КСФ на гранулоцитарный росток костного мозга также во многом обусловлено его иммуномодулирующими эффектами, в частности, влиянием на поляризацию макрофагов в сторону М2. Аналогичные свойства характерны и для других перечисленных веществ. Г-КСФ продемонстрировал свою регенеративную активность также на моделях длительно текущих патологических процессов, таких как цирроз печени, сахарный диабет, гипоксическая энцефалопатия, кожная рана.

Таким образом, иммунотропные свойства изученных соединений указывают на возможный путь поиска средств для стимуляции восстановительных процессов, действие которых направлено на целевую поляризацию макрофагов, запускающих, в свою очередь, соответствующие изменения в тканевом микроокружении. Для подтверждения правомочности такого подхода нами были исследованы регенеративные свойства этоксипы — вещества из группы каркасных аминов, у которого изначально была установлена способность ингибировать в макрофагах активность iNOS и активировать аргиназу 1: показатели, являющиеся признаками макрофагов М2. У этоксипы была выявлена ранозаживляющая активность, превосходящая таковую метилурацила.

Выводы. Наличие способности активировать процессы восстановления поврежденных органов и тканей у ряда веществ, вызывающих поляризацию макрофагов в сторону М2, позволяет проводить целенаправленный поиск средств для регенеративной медицины среди соединений, обладающих указанными свойствами. Убедительные свидетельства этого получены на примере этоксипы — синтезированного вещества с заранее предсказанной способностью направлять поляризацию макрофагов в сторону М2.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-54a

Сравнительная оценка влияния дигидропиридинового блокатора l-Ca^{2+} каналов 3-го поколения лерканидипина и блокатора l-Ca^{2+} каналов 2-го поколения амлодипина на тубулоинтерстициальное повреждение почек у больных с артериальной гипертензией

Жежа В. В., Столбова М. В.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Оренбург, e-mail: zhezha56@mail.ru

Актуальность. В последнее время в клинической практике лечения артериальной гипертензии (АГ) широкое применение получили блокаторы кальциевых каналов (БКК) 3-го поколения. Наиболее известным препаратом из этой группы является лерканидипин, который по данным доклинических исследований, в отличии от традиционно используемого амлодипина, расширяет не только афферентные, но и эфферентные гломерулярные артерии, ослабляя повреждение клубочков, а также тормозит потерю альбуминов с мочой, что и определяет его высокую нефропротективную активность.

Цель. Сравнение влияния БКК 3 поколения лерканидипина, обладающего выраженными нефропротективными свойствами, и ББК 2 поколения амлодипина на тубулоинтерстициальное повреждение у больных артериальной гипертензией (АГ) с незначительно сниженной (С2 стадия) и выраженной дисфункцией почек.

Материалы и методы. Обследовано 67 больных (23 мужчин и 44 женщины, средний возраст 57,0 ± 9,94) с эссенциальной и нефрогенной АГ, которые по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ) были разделены на группы с С2 стадией ХБП (СКФ 68,2 ± 4,65 мл/мин/ 1,73 $м^2$ n = 35) и $С3_а$ стадией ХБП (СКФ 49,4 ± 7,45 мл/мин/ 1,73 $м^2$ n = 32). Для сравнения нефропротективного действия БКК в каждой из этих групп выделены подгруппы больных, которым в дополнении к лекарственной терапии назначались амлодипин или лерканидипин. Влияние препаратов на тубулоинтерстициальное повреждение почек оценивали по изменению содержания в моче биомаркеров NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) и KIM-1 (молекула повреждения почки — 1) по стандартным методикам спустя 3 и 6 месяцев лечения.

Результаты и их обсуждение. Назначение пациентам с С2 стадией ХБП амлодипина совместно с ингибиторами РАС через 6 месяцев лечения вызвало снижение содержания NGAL в моче на 47,2 % (p = 0,005), в то время как уровень KIM-1 достоверно не изменился, хотя и имел тенденцию к снижению на 41,0 % (p > 0,05). В подгруппе пациентов, получавших лерканидипин, снижение этих показателей составило соответственно 64,32 % (p = 0,00009) и 24,06 % (p = 0,008). Включение амлодипина и лерканидипина в терапию пациентов с С3 стадией ХБП через 6 месяцев выявило значительное снижение содержания NGAL в моче на 85,29 % (p = 0,0033), динамика концентрации KIM-1 в моче достоверно не менялась, однако также имелась тенденция к снижению. ROC — анализ выявил в общей группе больных с С2-С3 стадиями ХБП высокую диагностическую информативность NGAL мочи: AUC 0,79 (95 % ДИ: 0,61 – 0,97; p = 0,002), чувствительность 89 %, специфичность 78 %. и в меньшей степени KIM-1 мочи: AUC 0,77 (95 % ДИ: 0,58 – 0,95; p = 0,017), чувствительность 88 %, специфичность 0,77.

Выводы. Лерканидипин при применении с ингибиторами РАС в течении 6 месяцев превосходит амлодипин по способности тормозить тубулоинтерстициальное повреждение почек у гипертензивных больных с С2 стадией ХБП, но оказывает меньшее влияние на этот процесс у пациентов с более тяжелой С3а стадией ХБП. ROC анализ выявил высокую диагностическую информативность NGAL и, в меньшей степени, KIM-1 как маркеров, отражающих влияние лекарственной терапии на динамику тубулоинтерстициального повреждения почек у больных эссенциальной и нефрогенной АГ с начальными стадиями ХБП.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-55

Особенности фармакокинетических исследований при разработке лекарственных средств психотропного и кардиотропного профиля

Жердев В. П., Кравцова О. Ю., Литвин А. А., Колыванов Г. Б., Бочков П. О., Грибакина О. Г., Бойко С. С.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, e-mail: zherdevpharm@mail.ru

Актуальность. Одной из задач современной фармакологии является разработка препаратов с приемлемым диапазоном побочных эффектов. Создание новых, высокоэффективных, оригинальных лекарственных препаратов и их лекарственных форм (ЛФ) без фармакокинетических (ФК) и биофармацевтических исследований невозможно. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» синтезируются и изучаются новые оригинальные лекарственные вещества (ЛВ), создаются и оптимизируются их ЛФ.

Цель. ФК исследования при разработке новых, оригинальных психотропных и кардиотропных ЛВ.

Материалы и методы. Исследуемые ЛВ: ГК-2, ГЗК-111, ГИЖ-298, АЛМ-802. ГК-2 — низкомолекулярный миметик 4-й петли фактора роста нервов — гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина), проявляющий нейропротекторную активность; ГЗК-111 — этиловый эфир N-фенилацетилглицил-L-пролина. Спектр нейропсихотропной активности данного соединения включает нейропротекторную, антиамнезическую, анксиолитическую, антигипоксическую, антидепрессивную и анальгетическую; ГИЖ-298 — О-2-морфолиноэтилоксим 4-бензоилпиридина оксалат, обладает противосудорожным действием; АЛМ-802 — N1-(2,3,4-триметоксибензил)-N2-{2-[(2, 3, 4-триметоксибензил)амино] этил}-1,2-этандиамина (в виде тригидрохлорида), обладает кардиопротективной активностью. Количественное определение исследуемых ЛВ в плазме крови крыс проводили с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией.

Результаты и их обсуждение. На крысах изучена ФК исследуемых ЛВ. Результаты ФК исследований показали, что дипептид ГК-2 проникал через гематоэнцефалический барьер, определялся в головном мозге на протяжении 1,5 ч. Тканевая доступность в органе-мишени составила 0,24. Абсолютная биодоступность ГК-2 у крыс после внутрибрюшинного введения составила 84,62 %, что говорит о потенциальной возможности разработки лекарственной формы для внутримышечного применения. Установлено, что ГЗК-111 — пролекарство. Обнаружено 4 продукта биотрансформации: N-фенилацетилглицил-L-пролин (М-1), N-фенилацетилглицин (М-2), фенилуксусная кислот (М-3), цикло-L-пролилглицин (М-4) — ЦПГ. В наибольших количествах определяли М-1 и М-2, которые в случае наличия у них нейропсихотропной активности наряду с ЦПГ обеспечивают фармакологический эффект. После однократного внутрижелудочного и внутривенного введений в дозе 60 мг/кг соединение ГИЖ-298 в плазме крови крыс определялось на протяжении 4 ч. Период полувыведения из органов и тканей крыс составил в среднем 0,78 ± 0,20 ч. Показано, что ГИЖ-298 распределяется по органам и тканям неравномерно. Тканевая доступность ГИЖ-298 в системе «головной мозг – плазма крови» составила — 0,92. Абсолютная биодоступность соединения ГИЖ-298 после однократного внутрижелудочного введения составила 64,5 %, что говорит о перспективе разработки его пероральной лекарственной формы. Соединение АЛМ-802 распределяется по органам и тканям неравномерно. Интенсивность проникновения АЛМ-802 в органы и ткани снижается в ряду: почки – печень – сердце – селезенка – скелетная мышца – головной мозг. В органе-мишени — сердце — тканевая доступность АЛМ-802 составила 20,9. Целесообразность создания лекарственной формы АЛМ-802 подтверждена высокой тропностью к органу-мишени.

Выводы. Используемые в настоящих исследованиях подходы позволяют объективно оценить фармакокинетику ЛВ при разработке новых лекарственных средств.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-55a

Терапевтический лекарственный мониторинг в оптимизации фармакотерапии

Жукова О. В.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, e-mail: ov-zhukova@mail.ru

Актуальность. Широкое использование антимикробных препаратов формирует возникновение резистентности к этим препаратам. Спектр высокоэффективных антимикробных препаратов в настоящее время ограничен. Поэтому важно оптимизировать использование антимикробных препаратов, которые пока еще являются эффективными. На этом фоне оптимизация дозирования антимикробных препаратов при постоянном контроле минимальных подавляющих концентраций и целевых концентраций в плазме крови пациента представляется особенно актуальной.

Цель. Определить остаточные концентрации антимикробных препаратов в зависимости от их фармакокинетических/фармакодинамических особенностей в плазме крови пациента и соотнести полученные значения с минимальной подавляющей концентрацией.

Материалы и методы. Определение концентрации антимикробных препаратов в биологических образцах проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/УФ-детектированием (хроматограф жидкостной LC-20AD Prominence). Идентификация микроорганизмов проводили с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрического анализа (Bruker); определение МПК антимикробных препаратов проводили на анализаторе автоматическом бактериологическом (Vitek 2).

Результаты и их обсуждение. Были определены уровни ванкомицина и имипенема у пациентов ожогового отделения. Отмечается тенденция не достижения целевых уровней антимикробных препаратов в плазме крови пациента. Данное обстоятельство может быть связано с получением значительного объема инфузионной терапии.

Выводы. Определение минимальной подавляющей концентрации позволяет устанавливать целевые концентрации в плазме пациента. Достижение целевых концентраций антимикробных препаратов является следствием оптимизации режима дозирования, включая дозировку, кратность введения, длительность инфузии.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-55

Актуальные вопросы клинической фармакологии: фокус на полипрагмазию

Журавлева М. В.[1,2], Ларюшкина Е. Д.[3,4], Кузнецова Е. В.[4], Каменева Т. Р.[3,4]

1Институт исследований и разработок ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
[2]ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)
[3]ГБУЗ «ГКБ имени М. П. Кончаловского ДЗМ»
[4]ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»

Снижение частоты полипрагмазии является одним из направлений лекарственной безопасности. Полипрагмазия у пациентов пожилого и старческого возраста — независимый фактор риска смерти от любых причин. Безопасность пациентов при оказании медицинской помощи является фундаментальным требованием к медицинским организациям всех уровней. О важности этой проблемы свидетельствует публикуемая Всемирной организацией здравоохранения статистика, согласно которой в больницах стран с низким и средним уровнем дохода ежегодно происходят 134 млн. неблагоприятных событий из-за небезопасного оказания медицинской помощи. Около 15 % расходов больниц связано с лечением последствий ненадлежащего обеспечения безопасности пациентов. В связи с этим, в резолюции Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA72.6 «Глобальные действия по обеспечению безопасности пациентов» от 25 мая 2019 г. еще раз подчеркнута необходимость более интегрированного, системного взгляда на безопасность медицинской деятельности, в том числе и лекарственной безопасности. В Порядке оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология» указано, что принятие решения о направ-

лении больного на консультацию к врачу-клиническому фармакологу принимается лечащим врачом в случае одномоментного назначения больному 5 и более наименований лекарственных препаратов или свыше 10 наименований при курсовом лечении. В связи с широким распространением полипрагмазии, особенно среди пациентов пожилого и старческого возраста следует регулярно проводить скрининг потенциально не рекомендованных лекарственных препаратов. Для снижения бремени полипрагмазии и ненадлежащего использования лекарственных средств применяются различные методики для анализа каждого лекарственного назначения, либо оптимизация фармакотерапии с помощью «ограничительных» перечней лекарственных препаратов. Наиболее хорошо известными и признанными являются следующие инструменты.

Критерии Бирса, принятые американским гериатрическим обществом, были разработаны в 2001г. К настоящему времени список Бирса обновлялся неоднократно и включает 53 фармакологических класса препаратов, относящихся к потенциально неприемлемым, которых следует избегать или использовать с осторожностью у пожилых людей. Список FORTA (Fit for The Aged) классифицирует лекарственные препараты на 4 группы в зависимости от доказательств безопасности и эффективности у пожилых пациентов: (A) обязательный (рекомендуемый) препарат, имеет четкое преимущество при определении соотношения эффективность/безопасность, является доказанными у пожилых пациентов при данном показании; (B) препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке безопасности; (C) препараты с сомнительным профилем эффективности/безопасности, их следует избегать или исключать при наличии слишком большого числа лекарств из-за отсутствия преимуществ или возможных побочных эффектов; (D) препараты, назначение которых следует избегать у пожилых. STOPP/START-критерии, разработанные в 2008 г. в Ирландии, могут быть использованы в качестве инструмента для аудита лекарственных назначений с целью оптимизации лекарственной терапии и снижения риска развития НПР у пациентов пожилого и старческого возраста.

Таким образом, использование современных стратегий и критериев для принятия решений по оптимизации фармакотерапии у пациентов позволяет обосновать назначение, отмену, курсовое применения определенных лекарственных препаратов, что позволяет оптимизировать количество одновременно принимаемых лекарственных препаратов, обоснованности их назначения, что вносит существенный вклад в борьбе с полипрагмазией.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-56

Влияние производных 5-оксипиримидина и препарата сравнения Эриус на выраженность системной реакции анафилаксии и уровень иммуноглобулина Е у самцов мышей линии BALB/c

Журиков Р. В., Коваленко Л. П., Никитин С. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, Россия, e-mail: zhurikovrv@gmail.com

Актуальность. Согласно данным литературы, интерлейкины IL-4 и IL-13 стимулируют синтез иммуноглобулина Е (IgE), усиливая дисбаланс в сторону Т2 воспаления, при концентрациях IgE в сыворотках крови больных выше 10 000 мЕ/мл, кроме аллергических болезней возможно также развитие онкологических заболеваний. В наших предыдущих работах выявлено выраженное снижение уровня ИЛ-4 при введении СНК-411 и СНК-578 на модели LLC у мышей C57Bl/6. Полученные на морских свинках альбиносах данные о подавлении производными 5-оксипиримидина системной анафилаксии к классическому аллергену овальбумину подтвердили наши предположения о возможной противоаллергенной активности производных 5-оксипиримидина.

Цель. Целью настоящей работы является исследование влияния СНК-411 и СНК-578 на реакцию общей системной анафилаксии и содержание IgE в сыворотке крови на модели анафилаксии на овальбумин в смеси с гидроокисью алюминия в опытах на мышах линии Balb/c.

Материалы и методы. Изучение действия производных 5-оксипиримидина и препарата сравнения Эриус (дезлоратадин) на реакцию общей системной анафилаксии к овальбумину было проведено в опытах на 140 мышах линии Balb/c. После иммунизации овальбумином в смеси с гидроокисью алюминия СНК-411, СНК-578 вводили в течение 7 дней в дозах 25 мг/кг и 50 мг/кг, препарат сравнения Эриус вводили в дозе 1,3 мг/кг, затем через 1 час после последнего введения препаратов в ретроорбитальный венозный синус вводили овальбумин (по 100 мкг в 0,1 мл физиологического раствора) и оценивали уровень системной реакции анафилаксии. 70 мышей забивали методом декапитации, содержание IgE в сыворотке крови определяли на проточном цитометре BD FACSCanto II («BD Biosciences», США) методом мультиплексного определения флуоресцентных частиц с помощью набора BioLegend LEGENDplex Mouse IgE Assay согласно протоколу производителя.

Результаты и обсуждение. У иммунизированных овальбумином мышей развивалась анафилактическая реакция различной степени тяжести. У животных группы интактного контроля реакция анафилаксии не развивалась. 6 животных из 10 в группе активного контроля погибли, у 2-х развилась анафилаксия средней степени угнетенного состояния у 2-х мышей — слабой степени. При введении СНК-411 в дозе 25 мг/кг погибло 5 мышей, у остальных развивалась анафилаксия различной степени тяжести, при введении СНК-411 в дозе 50 мг/кг погибли 3 мыши, у 3 мышей развилась анафилаксия средней тяжести, у 4 мышей реакция отсутствовала. При введении СНК-578 в дозе 25 мг/кг 4 мыши погибли, у 3-х животных развилась реакция средней тяжести, у 3-х мышей реакция отсутствовала. При введении СНК-578 в дозе 50 мг/кг погибло 3 мыши, у одной мыши наблюдали слабую реакцию анафилаксии, у другой мыши-среднюю, у 5 мышей реакция анафилаксии отсутствовала. При введении препарата Эриус погибло 4 мыши, у одной мыши наблюдали реакцию слабую реакцию анафилаксии, у 5 мышей реакция анафилаксии отсутствовала. Курсовое введение СНК-411 и СНК-578 в дозе 50 мг/кг вызывало значимое подавление системной реакции анафилаксии и подавление содержания IgE в сыворотках крови мышей в 1,5 – 1,6 раз, соответственно.

Выводы. Таким образом, в опытах на мышах линии Balb/c были подтверждены полученные ранее данные о подавлении реакции системной анафилаксии на овальбумин производными 5-оксипиримидина у морских свинок альбиносов, что указывает на перспективность разработки производных 5-оксипиримидина в качестве средств, вызывающих подавление Т2 воспаления.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-56a

Изучение эффектов производных 5-оксипиримидина на модели адьювантного артрита

Журиков Р. В., Алексеева С. В., Никитин С. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, Россия, e-mail: zhurikovrv@gmail.com

Актуальность. Ревматоидный артрит, которым страдает приблизительно 1 % населения земного шара, является хроническим системным заболеванием соединительной ткани аутоиммунной природы, при котором поражаются суставы. Одними из основных средств фармакотерапии заболеваний суставов являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), обладающие рядом побочных эффектов. Актуальной задачей является поиск новых средств терапии ревматоидного артрита, способных улучшить качество жизни пациентов.

Цель. Изучение влияния СНК-411, СНК-578 на артрит у крыс линии Wistar, вызванный введением полного адъюванта Фрейнда по показателям двигательной активности, отека сустава и стопы, а также влияния на гематологические показатели по сравнению с диклофенаком.

Материалы и методы. Изучение действия СНК-411 и СНК-578 было проведено на 70 самцах крыс линии Wistar массой 160 – 180 г. Животным вводили в левую лапу по 100 мкл полного адъюванта Фрейнда (Sigma, Германия). На 10 день опыта животных, после образования у крыс отека на правой лапе, распределяли по группам и в течение 14 дней вводили в/б СНК-411 в дозах 25 мг/кг 40 мг/кг, СНК-578 в дозах 10 мг/кг и 25 мг/кг или диклофенак в дозе 5 мг/кг. На инфракрасном актиметре Acti-track IR Actimeter (Panlab, Harvard Apparatus, Испания) на 14 и 22 сутки определяли двигатель-

ную активность животных всех групп. Отек стопы и скакательного сустава регистрировали инженерным микрометром (Micron, Чехия) на 1, 10, 15, 19 и 24 дни опыта. В конце эксперимента на 25 сутки у животных всех групп брали кровь из хвостовой вены путем ампутации кончика хвоста. Подсчет форменных элементов крови и гемоглобина у мышей проводили на автоматическом гематологическом анализаторе BC-2800 (MINDRAY, Китай). Статистическую обработку проводили по критерию Тьюки, критерию Данна, по тесту Манна – Уитни, статистически достоверным результат считался при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На 14-е и 22-ые сутки наблюдения на инфракрасном актиметре курсовое введение диклофенака в дозе 5 мг/кг и СНК-411 в дозе 25 мг/кг и 40 мг/кг увеличивает двигательную активность крыс и пройденное расстояние до уровня интактного контроля.

Введение СНК-411 в дозе 40 мг/кг вызывает противовоспалительное действие на левом скакательном суставе опытных групп на 11, 20 и 24 сутки наблюдения, введение диклофенака оказывало значимый противовоспалительный эффект на 11 и 20 сутки опыта. Диклофенак достоверно уменьшал отек правого скакательного сустава и стопы, вызванные развитием артрита в течение всего опыта, а производные 5-оксипиримидина значимо уменьшали отек правого скакательного сустава и стопы только на 11 сутки наблюдения.

В группе, получавшей диклофенак в дозе 5 мг/кг, отмечалось снижение показателей гемоглобина, эритроцитов и гематокрита по сравнению с группами интактного и активного контроля. В группах, которым вводили СНК-411 в дозах 25 и 40 мг/кг, а также СНК-578 в дозах 10 мг/кг и 25 мг/кг, отмечено повышение показателей содержания эритроцитов и гемоглобина, по сравнению с группой, которой вводили диклофенак, и контрольными группами.

Выводы. Таким образом, на модели адъювантного артрита показано, что введение СНК-411 в дозе 40 мг/кг вызвало восстановление двигательной активности крыс сравнимое с эффектом диклофенака, а также приводило к уменьшению отека левого скакательного сустава. Введении производных 5-оксипримидина во всех изученных дозах повышало показатели красной крови по сравнению с группой активного контроля и группой, получавшей диклофенак.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-57

Влияние вновь синтезированных ингибиторов карбоангидразы на поведенческие реакции мышей

Зайкова В. Е., Федоров В. Н., Лазарянц О. Э., Петухов С. С., Вольхин Н. Н.

Центр трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, Ярославль

Актуальность. Ингибиторы карбоангидразы (ИКА) в основном используются для лечения глаукомы, хотя их системные препараты (ацетазоламид) в ряде случаев применяются в терапии заболеваний, связанных с нарушением функционирования ЦНС (эпилепсия, ишемический инсульт, горная болезнь и др.). В Центре трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова был осуществлён синтез ИКА класса ароматических сульфонамидов, селективных по отношению к карбоангидразе II (КАII). С одной стороны, КАII участвует в образовании внутриглазной жидкости и ее ингибирование является важной составляющей в лечении глаукомы, с другой — КАII широко представлена в различных структурах ЦНС, что предполагает вероятность влияния вновь синтезированных ИКА на функции головного мозга.

Цель работы. Изучение влияния синтезированных ингибиторов КАII на поведенческие реакции животных.

Материалы и методы. Всего в эксперименте было использовано 100 белых мышей весом 25 – 30 г. Четыре новых ИКА получили лабораторные шифры B10, B11, B12, B13 и вводились внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг за 30 мин. до эксперимента. Для изучения поведенческих реакций животных использовались методика «Открытое поле» (изучались ориентировочно-двигательная реакция, локомоторная активность и эмоциональная реактивность) и тест Порсольта, известный также как тест «вынужденного плавания», — комбинированный метод, позволяющий определить наличие антидепрессивного действия. В каждом тесте животные разбивались на 5 групп (одна контрольная и четыре опытных) по 10 мышей в каждой.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования по методике «Открытое поле» показали, что в большей мере оказывают влияние на активность ЦНС и двигательную активность вещества B12, которое угнетает двигательную активность на 25 %, и B13, которое её усиливает относительно контроля на 34 %. Также, при применении вещества B12 уменьшилось количество актов грумминга относительно контроля. Исследовательская активность достоверно повышается в опытах со всеми веществами: B10 — на 68 %, B11 — на 97 %, B12 — на 42 %, B13 – 76 %. Изменения в эмоциональной реактивности (ее повышение) было отмечено у вещества B10.

По результатам теста «вынужденного» плавания можно отметить, что исследуемые в нем параметры в опытных группах существенно не отличались от данных контрольных животных. Только при использовании вещества B12 имело место снижение на 27 % продолжительности плавания мышей до первой иммобилизации.

Выводы. Таким образом, проведенные исследования по оценке влияния синтезированных ИКА на функции ЦНС позволяют предполагать возможность транквилизирующего (B12), положительного когнитивного (B10, B11, B13) и стимулирующего (B13) эффектов.

Данное исследование было поддержано Министерством просвещения Российской Федерации (государственное задание 073-00077-21-02 «Разработка инновационного препарата против глаукомы на основе селективного ингибирования карбоангидразы II», регистрационный номер 730000Ф.99.1. БВ10АА00006).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-57a

Молекулярная фармакология миметика фактора роста нервов ГК-2

Зайнуллина Л. Ф., Илюшина Е. А., Гудашева Т. А., Вахитова Ю. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: zainullinalf@gmail.com

Актуальность. В многочисленных исследованиях установлено критическое значение дезрегуляции NGF/TrkA-зависимых систем для патогенеза нейродегенеративных, психических и неврологических заболеваний. Благодаря участию NGF в контроле разнообразных функций нейрональных, глиальных и других клеток, патогенетически обоснованным представлялось использование нейротрофина в качестве средства заместительной терапии. Однако, несмотря на установленный в эксперименте высокий терапевтический потенциал, системное применение NGF фармакокинетически ограничено нежелательными побочными эффектами. Ранее в исследованиях, проведенных в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова было показано, что в различных моделях повреждения клеток миметик 4-й петли NGF ГК-2 (гексаметилендиамид бис-(моносукинилглутамил-лизина)), сконструированный и синтезированный в Отделе химии лекарственных средств, проявляет нейропротекторный эффект, зависимый от TrkA рецепторов и активации, связанных с рецептором MAPK/Erk, IP3K/Akt путей передачи сигнала.

Цель. Изучение динамики активации TrkA рецептора и сигнальных путей в контексте антиапоптотического действия миметика NGF ГК-2 в модели сывороточной депривации.

Материалы и методы. Клетки нейробластомы SH-SY5Y культивировали 24 часа в питательной среде без сыворотки, далее проводили инкубацию с ГК-2 (1, 10, 100 нг/мл) или NGF-β (50 нг/мл), длительность которой зависела от эксперимента. Оценку апоптоза проводили с помощью окраски клеток аннексином V и пропидием йодидом. Относительный уровень фосфорилирования TrkA рецептора (Tyr^{675}, Tyr^{490}, Tyr^{785}), протеинкиназ ERK, AKT, BAD определяли с помощью Вестерн блот анализа. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы GraphPad Prism 8.4.3.

Результаты и их обсуждение. В виду отсутствия экзогенных нейротрофических факторов и запуска нерецепторного пути апоптоза, модель сывороточной депривации позволяет охарактеризовать собственный протективный эффект миметика NGF ГК-2. Так, ГК-2 демонстрирует сходный с NGF эффект при 24-часовом сывороточном голодании, снижая количество клеток в «раннем апоптозе» на 16 %. Цитопротекторные свойства ГК-2, в отличие от NGF, сохраняются во времени (48 часов старвации), препятствуя переходу клеток в «поздний апоптоз».

При анализе влияния ГК-2 на динамику активации TrkA рецептора, показано, что уровень фосфорилирования Tyr^{675} аналогичен эффектам NGF-β и носит прямо-пропорциональный времени действия и концентрации миметика характер. При анализе фосфорилирования TrkA по Tyr^{490} установлен обратный, по сравнению с NGF, линейный профиль взаимодействия ГК-2 с рецептором. Позитивный, отстроченный по времени эффект ГК-2 на фосфорилирование Tyr^{785} отмечен при концентрации миметика 100 нг/мл. В случае анализа сигнальных путей для ГК-2 показана активация протеинкиназы AKT и ингибирование проапоптотического BAD, начиная с 10 мин эксперимента. Активация MAPK-пути для ГК-2 характеризуется кратковременным увеличением уровня фосфо-ERK1/2, с последующим падением уровня фосфорилирования киназы ERK1/2.

Выводы. Таким образом, впервые было показано, что ГК-2 обладает более длительным по сравнению с NGF антиапоптотическим действием в условиях модели сывороточной депривации клеток. Взаимодействие ГК-2 с TrkA рецептором обладает сходным с нативным нейротрофином паттерном фосфорилирования тирозина 675 и отличной от NGF динамикой фосфорилирования тирозина 490, что, вероятно, приводит к дифференциальному характеру активации MAPK/ERK и PI3K/AKT-зависимых сигнальных путей.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-58

Нейропептид цикло-*L*-пролилглицин активирует транскрипционный фактор HIF-1

Зайнуллина Л. Ф., Вахитова Ю. В., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: juvv73@gmail.com

Актуальность. Ранее показано, что эндогенный нейропептид цикло-L-пролилглицин обладает ноотропной, анксиолитической, антидепрессивной, антигипоксической, нейропротективной активностью. Известно, что циклопептид усиливает ионные токи AMPA-рецепторов, а также при длительном введении изменяет плотность $5\text{-}HT_{2A}$-, NMDA- и $ГАМК_A$-рецепторов в структурах мозга мышей BALB/c, повышает синтез BDNF в культуре нейрональных клеток. Экспериментально установлена способность *L*-ЦПГ поддерживать равновесие между свободной и связанной формой IGF-1 (инсулин-подобный фактор роста 1) за счет регуляции взаимодействия IGF-1 с белком IGFBP-3 (IGF-1-связывающий белок 3). Совокупность литературных и экспериментальных данных, а также тот факт, что *L*-ЦПГ является биоактивным метаболитом ноопепта, позволяет предположить, что нейротропные эффекты *L*-ЦПГ могут быть обусловлены влиянием на HIF-1 — зависимый путь передачи сигнала.

Цель. Изучение эффектов *L*-ЦПГ на ДНК-связывающую активность фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1), и исследование механизмов его стабилизации в *in vitro* модели фармакологически-индуцированной гипоксии.

Материалы и методы. Клетки SH-SY5Y транзиентно трансфицировали репортерной люциферазной конструкцией, содержащей сайты связывания HIF-1 (HRE-Luc), для выявления влияния ЦПГ на транскрипционную активность HIF-1, а также репортером, экспрессирующим С-концевой домен кислород-зависимой деградации HIF1α (ODD-Luc), для мониторинга стабилизации фактора транскрипции. В качестве фармакологических миметиков гипоксии использовали (ДФО) и диметилоксалилглицина (ДМОГ). Содержания белков HIF-1α, PHD2 (HIF-1пролилгидроксилаза 2) и FIH1 (фактор, ингибирующий HIF-1) оценивали с помощью вестерн-блот анализа. Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPadPrism 8.4.3.

Результаты и их обсуждение. Показано, что инкубация клеток с *L*-ЦПГ (10^{-4} М, 24 ч) приводила к повышению ДНК-связывающей активности HIF-1, в среднем на 40 % в базальных условиях, а в присутствии ДФО и ДМОГ, стабилизирующих HIF-1α, на 15 % и 45 % соответственно. Кроме того, *L*-ЦПГ зависимо от концентрации увеличивал амплитуду люминесцентного сигнала репортера HIF-1-ODD-Luc с максимумом эффекта (увеличение на 40 %) при концентрации соединения 10^{-4} М. Полученные данные позволяют подтвердить стабилизацию HIF-1α при действии *L*-ЦПГ и, в качестве возможного механизма, предположить ингибирующую активность в отношении фермента пролилгидроксилазы. При оценке эффектов *L*-ЦПГ на содержание белков HIF-1α, PHD2 и FIH-1 показано, что в условиях моделируемой *in vitro* гипоксии L- ЦПГ повышал относительный уровень белка HIF-1α на 30 %, а белка FIH-1 снижал на 55 % по сравнению с контролем. При обработке клеток соединением статистически значимых изменений содержания белка PHD-2 не отмечено.

Выводы. Таким образом, впервые показано, что HIF-1 — позитивный эффект *L*- ЦПГ реализуется за счет стабилизации кислород-регулируемой субъединицы HIF-1α. На способность *L*- ЦПГ стабилизировать HIF-1α указывает повышение содержания соответствующего белка и индукция репортера HIF1-ODD-Luc. Как известно, стабилизации HIF-1α недостаточно для транскрипционной активации генов, регулируемых HIF-1. FIH1 гидроксилирует остаток Asn803 HIF-1α, что блокирует связывание ко-активаторов транскрипции p300/CBP с HIF-1α и предотвращает формирование функционального транскрипционного комплекса. Полученные данные указывают на то, что *L*-ЦПГ способствует трансактивации HIF-1, о чем косвенно свидетельствует снижение уровня белка FIH, ингибирование которого сопряжено с усилением транскрипционной активности, опосредованной HIF-1.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-58a

Гравитационная фармакология почек

Зайцева Е. Н., Дубищев А. В., Мунина И. И., Савирова Т. Ю.

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

Актуальность. Основным направлением Самаркой научно-педагогической фармакологической школы имени з.д.н. РФ профессора А. А. Лебедева является фармакология почек и водно-солевого обмена. Данному направлению исполняется 60 лет. Методы фармакотерапии острого повреждения почек (ОПП) постоянно совершенствуются, однако смертность и инвалидизация при данной патологии остается высокой. Гравитационная фармакология открывает новые возможности: позволяет снизить дозу применяемых лекарственных средств (ЛС), уменьшить токсичность и частоту возникновения побочных эффектов при сохранении оптимального терапевтического действия. Диуретики в пороговых дозах на фоне гравитационного воздействия оказывают оптимальный мочегонный эффект. Гравитационное воздействие (ГВ) подключает клубочковый компонент диуретикам с канальцевым механизмом действия, способствуя реализации нефропротекторного действия при нефропатии.

Цель. Поиск оптимальных комбинаций ЛС различных фармакологических групп и режимов ГВ, усиливающих экскреторную функцию почек, почечный кровоток, клубочковую фильтрацию и опосредующих нефропротекторное действие.

Материалы и методы. Опыты проведены на беспородных крысах альбиносах массой 180 – 220 г. Все животные получали внутрижелудочно водную нагрузку. ЛС вводили энтерально / парентерально в эффективных средних терапевтических дозах. ГВ 2*g*, 3*g*, 4*g* осуществляли путем вращения экспериментальных животных на центрифуге ультракороткого радиуса в направлении вектора центробежного ускорения к хвосту, к голове, к почкам и от почек животного. Дизайн исследования выглядел следующим образом: интактный контроль, лекарственное средство, ГВ, комбинация лекарственного средства и ГВ. Опыты были проведены на здоровых животных и на животных с экспериментальным ОПП ишемического генеза. Животные размещались в обменных клетках. Регистрировался диурез, концентрация натрия, калия и креатинина за 4 и 24 ч. В опытах с ОПП определялись также лактатдегидрогеназа, гамма-глутамилтрансфераза, белок.

Статистическая обработка полученных результатов экспериментов была проведена с использованием стандартных методов вариационной статистики при помощи программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0 по критерию Манна – Уитни с поправкой Бонферрони.

Результаты и обсуждение. В ходе экспериментов было установлено, что ГВ 3*g* в направлении к почкам животного стимулирует диурез и салурез в течение всего опыта, при этом в конце исследования стимулируя креатининурез. Данный режим был избран оптимальным в плане стимуляции экскреторной функции почек (ЭФП). Режимы ГВ 2*g* в направлении к почкам и к хвосту животного уступали по эффективности.

Было изучено влияние на ЭФП следующих препаратов: диуретиков, серотонинолитиков, аденозинолитиков, имидазолиномиметиков, иммуносупрессоров, биологически активных веществ растительного происхождения, препаратов пелоидов и многих других.

Для указанных фармакологических средств в комбинации с ГВ были установлены диуретические дозы. Препараты, вызывающие увеличение клубочковой фильтрации и угнетение канальцевой реабсорбции, были изучены в опытах с моделью постишемического ОПП. Было выявлено нефропротекторное действие ондансетрона и рутина на фоне ГВ 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного.

Выводы. ГВ 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного: усиливает мочегонное действие диуретиков, позволяя снизить дозу, токсичность и частоту побочных эффектов; способствует развитию мочегонного эффекта под действием ЛС различных фармакологических групп; в комбинации с некоторыми ЛС обеспечивает нефропротекторное действие при ОПП.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-59

Поиск нефропротекторов

Зайцева Е. Н., Шарова О. В., Масленникова Н. О., Абрамова А. А.

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

Актуальность. Основное направление Самарской научной фармакологической школы — фармакология почек и водно-солевого обмена. В рамках данного направления изучаются фармакологические средства различного происхождения, особенное внимание уделяется препаратам с известной рецепторной принадлежностью.

Цель. Поиск нефропротекторов в ряду серотонинергических, аденозинергических и имидазолинергических средств.

Материалы и методы. Для исследования были использованы агонисты и антагонисты аденозиновых и серотониновых рецепторов, агонисты имидазолиновых рецепторов. Эксперименты были проведены на базе кафедры фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А. А. Лебедева СамГМУ и на базе Биотехнологического центра «Биотех» СамГМУ на белых беспородных крысах обоего пола массой 200 – 220 г. Препараты вводили однократно внутримышечно / внутрижелудочно на фоне 3 % водной нагрузки. Дизайн исследования при внутрижелудочном введении препаратов выглядел следующим образом: контрольная группа животных получала 3 % водную нагрузку внутрижелудочно, опытные группы — лекарственный препарат в эффективной средней терапевтической дозе (ЭСТД) или повышенной дозе на фоне аналогичной водной нагрузки. Дизайн исследования при внутримышечном введении выглядел несколько иначе: контрольная группа животных получала внутримышечно 0,9 % раствор натрия хлорида в аналогичном опыту объеме, опытные группы — соответствующее лекарственное средство в определенной дозе; все животные получали внутрижелудочно 3 % водную нагрузку. После всех манипуляций животные рассаживались по обменным клеткам. Собирались 4 и 24 ч пробы мочи. Регистрировался диурез, натрийурез, калийурез, креатининурез.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенных опытов был выявлен ряд лекарственных препаратов, обладающих мочегонной активностью. Среди них оказались антагонисты аденозиновых рецепторов, агонисты и антагонисты серотониновых рецепторов, а также агонисты имидазолиновых рецепторов.

Было установлено, что аденозинолитики эуфиллин и пентоксифиллин в ЭСТД 35 мг/кг и 0,07 мг/кг соответственно не вызывают достоверного роста исследуемых показателей экскреторной функции почек, однако при увеличении доз в 10 раз данные препараты способствуют достоверному повышению диуреза, салуреза и креатининуреза.

Также было выявлено, что агонист серотониновых 5-HT_4-рецепторов прукалоприд в ЭСТД 0,05 мг/кг способствовал умеренному достоверному увеличению диуреза, салуреза и креатининуреза за 4 ч опыта. В свою очередь блокаторы серотониновых 5-HT_3-рецепторов гранисетрон и палоносетрон в ЭСТД 0,5 мг/кг и 40 мг/кг соответственно вызывали рост диуреза, салуреза и креатининуреза за 4 и 24 ч опыта.

В тоже время, имидазолиномиметики моксонидин и рилменидин в пороговых дозах 0,5 и 1,5 мкг/кг соответственно способствовали увеличению экскреторной функции почек относительно показателей контроля.

Выводы.

1) Мочегонная активность изученных лекарственных средств возрастала в ряду: эуфиллин (350 мг/кг) — палоносетрон (40 мг/кг) — пентоксифиллин (0,7 мг/кг) — гранисетрон (0,5 мг/кг) — прукалоприд (0,05 мг/кг) — рилменидин (1,5 мкг/кг) — моксонидин (0,5 мкг/кг).

2) Ориентируясь на выявленные диуретические дозы лекарственных средств, можно с уверенностью сказать, что наиболее активными являются препараты имидазолинового ряда, несколько уступают им серотонинергические средства (причем 5-HT_4-агонисты сильнее 5-HT_3-антагонистов), наиболее мягкими по воздействию являются аденозинергические препараты.

3) Имидазолиномиметики, серотониномиметики, серотонинолитики и аденозинолитики являются потенциальными нефропротекторами, что требует более детального изучения на модели острой нефропатии.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-59a

Изучение острой токсичности ГИЖ-298

Захаров А. Д., Сорокина А. В., Алексеева С. В., Мирошкина И. А., Волкова А. В., Качалов К. С., Алексеев И. В., Дурнев А. Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, e-mail: Alex.Zakharov91@mail.ru

Актуальность. Оценка острой токсичности является необходимым этапом доклинического исследования фармакологической субстанции.

Цель настоящей работы — изучение острой токсичности субстанции ГИЖ-298.

Материалы и методы. В остром эксперименте была использована субстанция ГИЖ-298 (О-2-морфолиноэтил, оксим 4-бензоилпиридина оксалат). Суспензию готовили ex tempore дисперсионным методом на 1 % растворе крахмала.

Исследование было проведено на 48 аутбредных мышах обоего пола, массой 18 – 20 г. Животные были осмотрены и помещены в 5-дневный карантин и рандомизированы. Группы формировали методом случайного отбора с использованием массы тела в качестве ведущего признака. Объект исследования — суспензию субстанции ГИЖ-298 вводили однократно перорально в дозах 350, 400, 450, 500 и 550 мг /кг. В качестве контрольного объекта использовали 1 % раствор крахмала, который вводили мышам перорально в объеме 0,5 мл. В течение 14 суток за животными контрольной и опытных групп проводили наблюдение, после чего, на 15 сутки проводили декапитацию и патанотомическое вскрытие всех выживших животных. На основании результатов, полученных при регистрации смертности в течение эксперимента, вычисляли LD_{50}, LD_{16}, LD_{84}.

Результаты и их обсуждение. В ходе эксперимента регистрировали гибель всех мышей после перорального введения ГИЖ-298 в дозе 550 мг/кг и части животных после введения соединения в дозах 350, 400, 450 и 500 м г/кг.

В течение первых трёх суток наблюдалась гибель животных. Первые двое суток у животных отмечалось снижение двигательной активности, у некоторых мышей было выражено нарушение координации и тремор. Животные горбились, их шерсть была взъерошена, дыхание было редким и поверхностным. На третьи сутки состояние мышей постепенно улучшалось, а двигательная активность нормализовывалась. К окончанию эксперимента такие показатели как дыхание, сердечно-сосудистая деятельность, а также внешний вид шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек не отличались от таковых у контрольных мышей.

В ходе патологоанатомического исследования павших мышей было выявлено выраженное расстройство кровообращения, была обнаружена инъекция сосудов кожи и подкожной клетчатки. У выживших мышей, картина не отличалась от контрольной группы.

Выводы. В результате изучения острой токсичности соединения ГИЖ-298 на аутбредных мышах обоего пола при пероральном введении в дозах 350, 400, 450, 500 и 550 мг/кг определены среднесмертельные дозы. В опытах на мышах у самок LD_{50} составила 356 (283 – 448) мг/кг, LD_{16} — 290 (274 — 307) мг/кг, LD_{84} — 436 (412 – 461) мг/кг. У самцов LD_{50} составила

438 (382 – 503) мг/кг, LD_{16} — 369 (360 – 378) мг/кг, LD_{84} — 521 (508 – 534) мг/кг.

Исходя из полученных данных, соединение ГИЖ-298 при пероральном введении по классификации Сидорова К. К. (1973 г.) является умеренно токсичным веществом и может быть отнесено к 3 классу токсичности, а в соответствии с ГОСТом 12.1.007–76 — к 3 классу опасности.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-60

Терапевтическая эффективность ресвератрола при экспериментальной диабетической нефропатии у крыс

Зверев Я. Ф., Филинова С. О., Мазко О. Н., Макарова О. Г.

Алтайский государственный медицинский университет (АГМУ) Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, e-mail: zveryasha@mail.ru

Актуальность. Одним из главных звеньев патогенеза диабетической нефропатии (ДН) является окислительный стресс (ОС), который приводит к дисфункции эндотелия почечных капилляров, нарушает проницаемость клубочкового барьера и обусловливает возникновение протеинурии (ПУ). Поэтому весьма многообещающим выглядит применение при ДН антиоксидантов.

Цель. 1. Воспроизвести стрептозотоциновую ДН у крыс.

2. Исследовать влияние антиоксиданта растительного происхождения ресвератрола на возникновение и течение экспериментальной ДН.

Материалы и методы. Исследование проведено на 43 крысах Вистар массой 250 – 350 г. Сахарный диабет вызывали путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина в дозе 65 мг/кг. Ресвератрол вводили в дозе 20 мг/кг внутрь. Животные были разделены на 3 групп. Первая состояла из 13 интактных крыс, служивших контролем. Второй (15 крыс) вводили стрептозотоцин. Третьей (15 крыс) осуществляли двухнедельное профилактическое введение ресвератрола, после чего с помощью стрептозотоцина воспроизводили ДН и продолжали введение ресвератрола. Срок наблюдения составил 28 дней, на протяжении которых в моче животных, собранной за сутки, определяли концентрацию белка, креатинина, альбумина, глюкозы, основных электролитов и ферментов.

На 29 день эксперимента после эвтаназии в крови и почке крыс биохимическими методами оценивали показатели свободно-радикального окисления (СРО), а также концентрацию креатинина и мочевины.

Результаты и их обсуждение. Ведение стрептозотоцина вызвало существенные изменения функции почек, характерные для развития тяжелого нефротического синдрома, обусловившего гибель трех животных. На фоне существенной гипергликемии и глюкозурии развивался выраженный диуретический эффект, в 3 раза превысивший исходный уровень. При этом фиксировалось значительное увеличение экскреции белка с мочой, когда ПУ была выше значений контрольных животных более чем в 30 раз. Показатели СРО крови и мочи характеризовались резким увеличение прооксидантной и снижением антиоксидантной активности. Профилактическое двухнедельное применение ресвератрола с продолжением его последующего введения существенно облегчило протекание ДН. Диурез и клубочковая фильтрация увеличились значительно в меньшей степени, а ПУ превысила исходный уровень лишь в 3 раза. Благоприятная динамика была зафиксирована и со стороны СРО. В крови и почечной ткани ресвератрол практически нивелировал прооксидантное действие стрептозотоцина, очевидно, за счет активации антиоксидантной защиты.

Выводы. Таким образом, ресвератрол оказал весьма благоприятное воздействие на возникновение и течение экспериментального нефротического синдрома у крыс, облегчив протекание стрептозотоциновой ДН. Препарат положительно повлиял на функцию почечных клубочков, что выразилось в улучшении их кровоснабжения и существенном уменьшении ПУ. По всей вероятности, выявленное благоприятное действие ресвератрола в значительной степени обусловлено воздействием на процесс свободно-радикального окисления и может быть рекомендовано для дальнейшего углубленного изучения с большой вероятностью профилактического использования при возможном нефротическом синдроме у людей.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-60a

Перспективы создания новых лекарств, действующих на P2-рецепторы (памяти профессора Джеффри Бернстока)

Зиганшин А. У., Иванова Д. В., Зяпбаров А. М., Хайруллин А. Е., Гришин С. Н.

ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Казань, e-mail: ayrat.ziganshin@kazangmu.ru

Актуальность. P2-рецепторы являются перспективной мишенью действия новых лекарственных препаратов, которые могут найти применения в самых разных областях медицины.

Цель. Осветить роль профессора Джеффри Бернстока как основоположника пуринергического направления исследований, сделать обзор современных перспективных направлений создания новых лекарственных препаратов, действующих посредством P2-рецепторов.

Материал и методы. Нами проведен обзор наиболее значимых публикаций проф. Дж. Бернстока последних лет, а также публикации других авторов в международных базах (PubMed, Scopus) по ключевым словам «P2-рецепторы», «пуринорецепторы», «новые лекарства». Проведён анализ публикаций по перспективам создания новых лекарств действующих на различные подтипы P2X- и P2Y-рецепторов.

Результаты и обсуждения. В 1972 году профессором Джеффри Бернстоком была впервые высказана гипотеза о наличии специальных рецепторов (он их назвал пуринорецепторами), которые опосредуют действие АТФ и возможно других пуриновых нуклеотидов и нуклеозидов. Эта идея вначале с большим недоверием принималась научной общественностью, однако уже к началу 90-х годов 20 столетия были получены неопровержимые доказательства истинности её. Пуринорецепторы были выделены, затем клонированы, а вскоре была установлена их молекулярная структура. В настоящее время выделяют два семейства пуринорецепторов — аденозиновые (также обозначаемых P1-рецепторы) и P2-рецепторы (P2X и P2Y), основным эндогенным агонистом которых является АТФ и другие пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды. Лекарственные препараты, воздействующие посредством P2-рецепторов, начали свою историю в практической медицине в начале 21 века и имеют большой потенциал расширения спектра их клинического применения. Антагонисты P2Y12-рецепторов, обладающие антиагрегантным действием (клопидогрел, тикагрелор и другие), в настоящее время широко используются для лечения и предупреждения инфаркта миокарда, инсульта и тромбоза. Другими пуринергическими препаратами, внедренными в клиническую практику, являются агонисты P2Y2-рецепторов для лечения синдрома сухого глаза (диквафасол). Перспективным является применение антагонистов P2X7-рецепторов как противовоспалительных препаратов, но наличие полиморфных вариаций этого рецептора затрудняет разработку селективных блокаторов, приемлемых для лечения различных воспалительных процессов. Антагонисты P2X3-рецепторов проходят клинические испытания в качестве анальгетиков, противокашлевых и антигипертензивных препаратов. Антагонисты P2X1-рецепторов перспективны для лечения недержания мочи и гипертонической болезни, в то время как антагонисты P2X4-рецепторов исследуются как анальгетики.

P2-рецепторы широко распространены в организме человека и участвует во многих важных физиологических процессах, что делает их привлекательной мишенью терапевтического воздействия. Ожидается, что появление новых пуринергических лекарств будет включать создание селективных агонистов и антагонистов определенных подтипов P2-рецепторов, веществ, контролирующих экспрессию P2-рецепторов, а также ингибиторов распада внеклеточного АТФ.

Вывод. P2-рецепторы не исчерпали своего потенциала в качестве возможных точек приложения новых лекарственных препаратов. В ближайшее десятилетие можно ожидать появления новых противоопухолевых, анальгетических, противоаритмических и иных лекарств, действующих посредством P2-рецепторов.

Работа выполнена при поддержке РНФ (проект № 22-25-00030).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-61

Влияние нейротропных препаратов на активность нейтрофильной эластазы *in vitro*

Зозуля С. А., Соколов О. Ю., Кост Н. В.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва, e-mail: s.ermakova@mail.ru

Актуальность. Согласно современным представлениям, активация воспалительных реакций является одним из патогенетических механизмов эндогенных психических заболеваний. Важную роль в воспалении играют нейтрофилы, азурофильные гранулы которых содержат нейтрофильную эластазу (НЭ) — неспецифический фермент, выбрасываемый из клеток при их дегрануляции. НЭ гидролизует структурные белки эластин и коллаген, а также обладает протеолитической активностью в отношении большого числа белков плазмы крови, включая факторы гемокоагуляции, фибринолиза, калликреин-кининовой системы и комплемента. В организме человека существуют эндогенные ингибиторы НЭ, основным из которых является α1-протеиназный ингибитор (α1-ПИ). При некоторых психических заболеваниях наблюдается повышение эластазоподобной активности (ЭПА) в сыворотке крови больных, которое, как правило, снижается в ходе фармакотерапии. Можно предположить, что нейротропные препараты могут оказывать непосредственное влияние на активность НЭ.

Цель. Оценить эффект нейротропных препаратов на активность НЭ *in vitro*.

Материалы и методы. Сыворотку крови 15 здоровых доноров (средний возраст 25 ± 3,5 лет, 10 мужчин и 5 женщин) пулировали, разливали на аликвоты и хранили при –20°С. Активность НЭ определяли по скорости гидролиза BOC-Ala-ONp (BOC) (Sigma, США). Активность α1-ПИ сыворотки определяли по степени торможения BAEE-эстеразной активности трипсина (Sigma, США). Исследовали эффекты нейротропных препаратов, наиболее часто применяемых в психиатрии: антипсихотики типичные — галоперидол, аминазин, сульпирид; атипичные — тералиджен, оланзапин, реагила, зелдокс; антидепрессанты — амитриптилин, кломипрамин; транквилизаторы — диазепам, феназепам; ноотроп кавинтон; а также нестероидный противовоспалительный препарат диклофенак; регуляторные пептиды HLDF-6H, Pro-Gly-Pro; иммуномодуляторы: галавит и дисахарид трегалоза.

Результаты и их обсуждение. Ингибирующим эффектом на ЭПА сыворотки крови здоровых доноров *in vitro* обладали бензодиазепиновые транквилизаторы диазепам (IC50 0.4 мМ) и феназепам (IC50 2 мМ), нестероидный противовоспалительный препарат диклофенак (IC50 300 мкМ), и иммуномодулятор галавит (IC50 1 мМ). Антипсихотики аминазин и тералиджен, а также ноотроп кавинтон дозозависимо (0.01 мМ — 1 мМ) в 2 – 3 раза повышали ЭПА. Влияния остальных исследованных препаратов на ЭПА *in vitro* не обнаружено. Ингибирующий эффект препаратов воспроизвелся на чистой эластазе нейтрофилов человека (НЭ) (Sigma, США): IC50 феназепама 2,5 мМ, галавита 100 мкМ, диклофенака 1 мМ. Однако селективный ингибитор НЭ AZD был более эффективен (IC50 0.6 мкМ). Пептид Pro-Gly-Pro в концентрации 10 мМ ингибировал НЭ на 40 %. Активирующее действие на НЭ оказывали аминазин, тералиджен и кавинтон. Стимуляция ЭПА этими препаратами может быть связана как с непосредственным взаимодействием с активным центром фермента, так и с влиянием на комплекс эластазы с α1-ПИ, присутствующим в сыворотке крови. Показано, что кавинтон, но не аминазин, снижает ингибиторную активность α1-ПИ.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о непосредственном разнонаправленном влиянии нейротропных препаратов на активность НЭ. Ингибирующий эффект препаратов может свидетельствовать об их противовоспалительном действии. Поскольку использованные концентрации препаратов были сопоставимы с терапевтическим диапазоном концентраций *in vivo* (0,05 – 1 мМ), необходимо учитывать возможность присутствия их в крови при интерпретации результатов определения ЭПА у больных.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-61a

Пептид HLDF-6-H проявляет нейропротекторный эффект при развитии депрессии на MPTP модели болезни Паркинсона

Золотарев Ю. А.[1], Долотов О. В.[1,4], Марков Д. Д.[1], Шрам С. И.[1], Дадаян А. К.[1], Курко О. Д.[1], Кост Н. В.[2], Соколов О. Ю.[2], Зозуля С. А.[2], Баймеева Н. В.[2], Кондрахин Е. А.[3], Ковалёв Г. И.[3]

[1]*ФГБНУ НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва, e-mail: zolya@img.ras.ru*
[2]*ФГБНУ НЦПЗ РАН, г. Москва, e-mail: nat-kost@yandex.ru*
[3]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: kovalev@academpharm.ru*
[4]*ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, Биологический факультет*

Актуальность. Нейродегенеративные заболевания мозга становятся одной из самых значимых проблем современного человека. Болезнь Паркинсона (БП) является одним из распространенных в пожилом возрасте хронических нейродегенеративных заболеваний, которое часто сопровождается развитием депрессии.

Цель. Выяснение механизмов нейропротекторного и антидепрессантного действия пептида HLDF-6-H, являющегося биоактивным фрагментом фактора дифференцировки лейкоцитов HLDF, на модели досимптомной стадии БП.

Материалы и методы. В исследовании использована модель досимптомной стадии БП, основанная на введении мышам C57Bl/6 умеренных доз токсина МФТП (группы «Токсин» и «Пептид»), и хроническое интраназальное введение пептида HLDF-6-H (группа «Пептид»). Двигательная активность в экспериментальных группах оценивалось в тесте Порсолта «Вынужденное плавание» (ВП) и тесте «Вертикальная решетка» (ВР). Уровни стероидов в сыворотке крови определяли с помощью масс спектроскопии. Активность маркеров воспаления: лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и α1-протеиназного ингибитора (α1-ПИ) определяли кинетическими методами.

Результаты и их обсуждение. Было установлен значительный рост времени иммобилизации в тесте ВП в группе «Токсин» только при третьем проведении теста ВП. Также была обнаружена нормализующая адаптогенная активность пептида HLDF-6-H, купирующая эту патологию. В последующем после этого тесте ВР для группы «Токсин», по сравнению с «Контроль», наблюдалось увеличение на 40 % пути, пройденном на вертикальной решетке.

Приводятся данные изменения в гиппокампе уровня BDNF, являющегося ключевым нейротрофическим фактором в патогенезе нейродегенерации и депрессии. Для четырех отделов мозга (стриатум, гипоталамус, гипофиз, кора) получены данные анализа мРНК нейротрофических факторов (BDNF и NGF) и ключевых цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-10, гамма-интерферона, фактора некроза опухоли α и трансформирующего фактора роста β1). В сыворотке крови с помощью MS-анализа было определено изменение уровней 10 стероидов, включая тестостерон, эстрадиол, прогестерон и кортикостерон. Под действием HLDF-6-H происходит нормализация уровня эстрадиола и увеличение уровня глюкокортикоидного гормона кортикостерона на 66 % по сравнению с контролем. Установлено влияние нейропротекторного пептида HLDF-6-H на изменения в системе поли(АДФ-рибозил)ирования белков в коре головного мозга.

Установлено, что реализуемая на MPTP модели БП депрессия сопровождается значительным снижением протеазно-ингибиторного индекса, определяемого соотношением ЛЭ и α1-ПИ. На рассмотренной MPTP модели БП установлено, что противовоспалительное действие HLDF-6-H связано со снижением активности ЛЭ.

Выводы. Установлено, что в результате одновременного действия токсина MPTP и стрессирующего влияния теста ВП наблюдается развитие патологии в виде депрессивно-подобного синдрома, который блокируется пептидом HLDF-6-H. Хроническое применение HLDF-6-H приводит к нормализации многих измененных уровней нейротрофических факторов и цитокинов в отделах мозга. HLDF-6-H влияет на изменение уровней стероидов и снижает воспалительные реакции. Таким образом, было установлено антидепрессанто-подобное, нейропротекторное и противовоспалительное действие HLDF-6-H на экспериментальной модели досимптомной стадии болезни Паркинсона.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-62

Активность пролин-специфических пептидаз в мозге крыс при моделировании «синдрома отмены» психоактивных веществ

Золотов Н. Н., Константинопольский М. А., Чернякова И. В., Колик Л. Г.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, email: zolotovnn@gmail.com

Актуальность. Известно, что ингибирование дипептидилпептидазы IV (КФ 3.4.14.5., CD26, ДПП-4), ответственной за метаболизм глюкагоноподобного пептида-1 и эндоморфинов, препятствует формированию вызванной отменой этанола тревожной реакции у крыс. Пролилэндопептидаза (КФ 3.4.21.26., ПЭП) специфически расщепляет содержащие остатки пролина пептиды — вещество Р, нейротензин, ангиотензины. Считается, что ДПП-4 и ПЭП могут участвовать в регуляции функций ЦНС. Однако роль этих ферментов в нейробиологических нарушениях, опосредованных хроническим действием морфина и никотина неясна.

Цель — определение активности ПЭП и ДПП-4 в плазме крови и мозге у крыс со сформированной зависимостью в условиях отмены морфина и никотина.

Материалы и методы. Эксперимент 1 выполнен на беспородных белых крысах-самцах с массой тела 240 – 260 г. (n = 30), получавших морфина гидрохлорид в возрастающих дозах (10 – 20 мг/кг, внутрибрюшинно) 2 раза в сутки с промежутком в 8 ч в течение 5 суток (n = 10). Состояние отмены провоцировали антагонистом опиатных рецепторов налоксоном в дозе 1,0 мг/кг с последующей декапитацией через 60 мин (n = 10). Эксперимент 2 выполнен на крысах Wistar с массой тела 190 – 220 г. (n = 16), которым в течение 14 дней вводили раствор никотина (никотина тартрат, ISN biomedical Inc., Ohio, USA) в дозе 3 мг/кг, подкожно, 1 раз в сутки с последующей декапитацией через 24 ч после последней инъекции никотина. Группы контрольных животных получали изотонический раствор хлорида натрия в эквивалентном объеме при соответствующем пути введения. Активность ПЭП определяли флуориметрически по гидролизу субстрата Z-Ala-Pro-7-амино-4-метилкумарина, ДПП-4 по гидролизу субстрата Gly-Pro-7-амино-4-метилкумарина.

Результаты и их обсуждение. Впервые показано, что при отмене морфина происходит увеличение уровня ПЭП во фронтальной коре (p < 0,001) и гипоталамусе (p < 0,01) по сравнению с интактными животными, а также во фронтальной коре — по сравнению с группой «морфин» (p < 0,001). В отличие от ПЭП, при моделировании опиатной абстиненции активность фермента ДПП-4 не изменялась во фронтальной коре, однако, были зарегистрированы статистически значимые повышения активности ДПП-4 в гипоталамусе (p < 0,001), прилежащем ядре (p < 0,001), миндалине (p < 0,001) и таламусе (p < 0,001). Наиболее сильно на отмену морфина отреагировало повышением активности ДПП-4 миндалевидное тело. Следует отметить, что морфин индуцировал повышение уровня ДПП-4 только в двух структурах — миндалевидном теле и таламусе, а в отношении ПЭП изменение активности наблюдалось только в префронтальной коре, что указывает на возможную структурную и ферментную специфичность действия морфина. Анализ содержания ферментов ПЭП и ДПП-IV в плазме крови показал статистически значимое увеличение активности ферментов при субхроническом введении морфина, которое сопровождалось еще большим ростом на фоне отмены опиоида. При сравнении указанных ферментов, очевидно, что ПЭП является более чувствительной к действию опиатов и их последующей отмене. В случае формирования синдрома отмены после 2-х недельного введения никотина наблюдали существенное увеличение активности ПЭП (p < 0,01) и ДПП-4 (p < 0,01) во фронтальной коре. В других структурах мозга (гипоталамус, стриатум, гиппокамп и прилежащее ядро) изменения не были значимы.

Выводы. Впервые показано увеличение активности пролин-специфических пептидаз в плазме крови и структурах мозга при отмене морфина и никотина. Это может указывать на возможность использования ингибиторов этих ферментов в качестве новых средств для купирования аверсивных проявлений «синдрома отмены» психоактивных веществ.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-62a

Антидиабетическая активность дипептидного миметика фактора роста нервов

Иванов С. В., Островская Р. У., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: ivanov-sv-tver@mail.ru

Актуальность. Рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) является важнейшей медико-социальной проблемой большинства стран мира. Недостатки существующих антидиабетических препаратов обуславливают необходимость поиска новых эффективных и безопасных средств для его лечения. Учитывая дефицит нейротрофического фактора NGF в патогенезе СД, можно было бы ожидать терапевтический эффект от его использования. Однако, неудовлетворительные фармакокинетические свойства полноразмерной молекулы NGF препятствуют её применению. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» в течение ряда лет разрабатывается стратегия создания низкомолекулярных системно-активных миметиков нейротрофинов), в рамках которой на основе β-изгиба 4-й петли NGF был сконструирован дипептидный миметик ГК-2 (бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина) гексаметилендиамид) [Patent US 9683014 B2, 2017]. ГК-2 проявил выраженное нейропротективное действие в экспериментах [Gudasheva T. A. и соавт., 2015]. В свете развиваемой в Институте концепции сходства нейрохимических механизмов защиты нейронов и панкреатических β-клеток представлялось целесообразным изучить эффекты ГК-2 на моделях СД.

Материалы и методы. Исследования выполнены на крысах Wistar (n = 196). Были воспроизведены нарушения углеводного обмена разной степени выраженности: от состояния предиабета, моделируемого с помощью высокожировой диеты (12 недель, 516 ккал/100 г), СД средней тяжести, вызванного применением высокоуглеводной диеты (6 недель, 399 ккал/100 г) в сочетании с подпороговой дозой СТЗ (35 мг/кг) до тяжелой формы СД, обусловленной инъекцией СТЗ в дозах 45 – 47 мг/кг. ГК-2 вводился в диапазоне доз от 1 до 10 мг/кг перорально курсами по 28 дней.

Результаты и их обсуждение. Показано, что ГК-2 ослабляет выраженность гипергликемии, полидипсии и полифагии, изменений массы тела животных, а также накопление продукта перекисного окисления липидов, МДА, в условиях резко выраженного СД с гликемией до 30,0 ммоль/л [Ostrovskaya R. U. et al., 2019]. Для ГК-2 характерно наличие куполообразной зависимости эффекта от дозы с максимальной эффективностью в дозах 2,5 и 5 мг/кг [Ivanov S. V. et al., 2020], а также низкая токсичность (LD_{50} составляет 714 мг/кг). В экспериментах с применением иммуногистохимического метода получены прямые доказательства цитопротективного действия ГК-2 в отношении инсулиноцитов при развитом СД, при этом количество β-клеток, сохранивших нормальную структуру на фоне терапии ГК-2, было выше, чем при использовании препарата первого ряда метформина. Цитопротективная активность ГК-2 коррелирует с его гипогликемическим действием.

На модели предиабета, сочетающегося с жировой болезнью печени, ГК-2 уменьшает содержание холестерина и триглицеридов в крови, а также защищает гепатоциты в условиях липотоксичности [Патент РФ № 2790828, 2023]. На модели СД, вызванного высокоуглеводной диетой, ГК-2 снижает выраженность гипергликемии и ослабляет инсулинорезистентность.

В экспериментах с использованием теста фон Фрея установлено, что у крыс с СД снижается тактильная чувствительность, тогда как терапия ГК-2 восстанавливает порог чувствительности, не вызывая гипералгезии, в отличии от полноразмерной NGF [Ivanov S. V. et al, 2022]. Аналогичные данные получены в экспериментах на мышах [Yagubova S. S. et al., 2017 – 2021].

Выводы. Оригинальный по структуре низкомолекулярный миметик NGF, соединение ГК-2, в экспериментах продемонстрировал выраженную антидиабетическую и цитопротективную активность в отношении поджелудочной железы и печени. ГК-2 отличается от применяемых в настоящее время антидиабетических препаратов отсутствием побочных эффектов и эффективностью в условиях длительного перорального введения, что в совокупности определяет перспективность его дальнейшего изучения в качестве инновационного антидиабетического средства.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-63

Изучение нарушений механической активности гладкомышечных изолированных тканей желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы крыс с вальпроатной моделью аутизма

Иванова Д. В., Зиганшин А. У.

ФГБОУ ВО КазГМУ Минздрава России, г. Казань, e-mail: ivanovadv96@yandex.ru

Актуальность. Расстройства аутистического спектра (РАС) — это патология развития нервной системы, поражающая 1 из 100 детей во всем мире. Сопутствующие соматические заболевания и социальные изменения, вызванные аутизмом, являются актуальной проблемой общественного здравоохранения. На основании наблюдений, проведённых на людях, была получена вальпроатная модель аутизма (ВМА) на грызунах (крысах и мышах) для изучения механизмов развития заболевания, соматических нарушений при аутизме и поиска лекарственных средств для коррекции основных симптомов расстройства аутистического спектра.

Цель. Оценить изменение влияния агонистов пурино-, холино- и адренорецепторов на механическую активность гладкомышечных тканей крыс разного возраста при моделировании аутизма.

Материалы и методы. Использовались крысы с ВМА. Объекты исследования: продольные гладкомышечные ткани 12-перстной и подвздошной кишки, мочевого пузыря, семявыносящего протока и матки крыс в возрасте 3 и 9 месяцев. Используемые агонисты: АТФ (10^{-7} – 10^{-4} М), α, β-метилен АТФ (10^{-7} – 10^{-5} М), β, γ-метилен АТФ (10^{-7} – 10^{-5} М), 2-метилтио-АТФ (10^{-8} – 10^{-6} М), карбахолин (10^{-8} – 10^{-5} М), норэпинефрин (10^{-7} – 10^{-5} М), а также низкочастная стимуляция электрическим полем (СЭП). Использовался фармакологический метод оценки механической активности изолированных тканей. Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью программного обеспечения Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics 26.0. Сравнение групп проводили с использованием непараметрического U критерия Манна – Уитни. Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверными считали различия при $p < 0{,}05$.

Результаты и их обсуждение. Мы обнаружили, что расслабления карбахолин-тонизированных участков кишечника, вызванные АТФ и 2-метилтио-АТФ, мало изменяются у крыс с ВМА. Мы установили, что у 3 месячных крыс с ВМА значительно повышены сокращения изолированного кишечника в ответ на карбахолин, которые не сохраняются у крыс 9-ти месяцев. При этом, низкочастотная СЭП вызывает меньшие сокращения кишечника крыс с ВМА в возрасте 3 месяца, но не имеет разницы с контролем у крыс в возрасте 9 месяцев. Меньшие сокращения кишечника, вызванные возбуждением эндогенных процессов посредством СЭП с одновременным повышением эффективности карбахолина позволяют предположить, что нарушения происходят как, на пре-, так и на постсинаптическом уровне холинергического синапса. Можно предполагать, что у пациентов с РАС происходят аналогичные нарушения, которые проявляются как в виде запоров, так и диареи. В матке выявленные нами нарушения носят другой характер. Изменения сократительной активности регистрируются как в возрасте 3 месяца, так и в 9 месяце и, вероятно, локализованы только на постсинаптическом уровне. Это может приводить к нарушению фертильности этих животных. Мы не выявили каких-либо существенных изменений в выраженности сократительных ответов семявыносящих протоков крыс с ВМА, вызванных норэпинефрином.

Выводы. Таким образом, выявленные изменения в работе рецепторного аппарата гладкомышечных органов крыс с ВМА разного возраста, позволяют внести вклад в понимание симптомов аутизма, которые затрагивают желудочно-кишечный тракт и мочеполовую систему, а также предположить возможные изменения течения этих проявлений с возрастом. Требуется дальнейшие исследования для более детального определения причин происходящих нарушений.

Работа выполнена при поддержке РНФ (проект № 22-25-00030).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-63a

Антагонисты NMDA-рецептора уменьшают вызванное агонистом TRPV1 изменение болевой чувствительности

Иванова Е. А., Матюшкин А. И., Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: iwanowaea@yandex.ru

Актуальность. В последнее десятилетие в качестве мишени для создания анальгетиков рассматриваются ионные каналы TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1), которые широко представлены на первичных афферентах и являются главными интеграторами болевых стимулов. Их стимуляция агонистами, теплом и протонами приводит к выделению провоспалительных нейропептидов, в т.ч. вещества Р и кальцитонин ген-связанного пептида, что запускает каскад нейрогенного воспаления. Анальгетический эффект агониста TRPV1 капсаицина возникает из-за быстро развивающейся десенситизации каналов и сопровождается интенсивной болью после его введения [Koivisto A-P. et al., 2022].

TRPV1 — неселективные ионные каналы с высокой проницаемостью для ионов Ca^{2+} [Caterina M. J. et al., 1997], изменением концентрации которых в цитозоле осуществляется регуляция их активности [Jardin I. et al., 2017]. При механической гипералгезии каналы TRPV1 функционально взаимодействуют с находящимися на первичных афферентах и участвующих в ноцицепции NMDA-рецепторами в сигнальных каскадах Ca^{2+}/кальмодулин киназы II и протеинкиназы C [Lee J. et al., 2012]. Влияние на боль, в частности на трансдукцию и трансмиссию, путем воздействия на клеточные структуры, способные образовывать функциональный комплекс с каналами TRPV1, может быть альтернативой применению непосредственно связывающихся с ними агентов с целью предупреждения обусловленных этим побочных эффектов.

Цель — изучить действие неконкурентных антагонистов NMDA-рецептора (высокоаффинного МК-801 и низкоаффинного N-(2-адамантил)-гексаметиленимина гидрохлорида — гимантана) при разных путях введения на эффекты, вызванные активацией и десенситизацией каналов TRPV1.

Материалы и методы. Исследование проводили на мышах-самцах ICR массой 23 – 26 г. В качестве эффекта при активации TRPV1 изучали проявления боли при введении капсаицина (1,6 мкг/20 мкл/мышь) в плюсну мышей (капсаициновый тест); эффекта при десенситизации TRPV1 — повышение болевого порога при подкожном (п/к, в холку) введении капсаицина (1 мг/кг) в тесте отдергивания хвоста. Антагонисты NMDA-рецептора вводили системно в дозах 20 мкг/кг (МК-801, п/к), 20 и 40 мг/кг (гимантан, внутрибрюшинно, в/б), в капсаициновом тесте их ещё наносили наружно на нетканой салфетке (20 мкл/мышь: 15 мкг — МК-801, 2,5 мг — гимантан) и вводили в плюсну (20 мкл/мышь: 0,5 мкг — МК-801, 0,5 мг — гимантан). Эффект антагонистов NMDA-рецептора сравнивали с селективным антагонистом TRPV1 4-(3-хлор-2-пиридинил)-N-4-(1,1-диметилэтил)фенил-1-пиперазин-карбоксамидом (BCTC, в/б — 30 мг/кг; 20 мкл/мышь: 60 мкг — аппликация, 0,37 мкг — в плюсну).

Результаты. МК-801 и гимантан, как и BCTC, сокращают длительность болевой реакции мышей в капсаициновом тесте при превентивных аппликации, системном и интраплантарном введении и уменьшают обусловленное введением капсаицина повышение порога чувствительности животных к термическому раздражителю в тесте отдергивания хвоста.

Выводы. Неконкурентные антагонисты NMDA-рецептора при превентивном введении, как и селективный антагонист TRPV1 BCTC, уменьшают вызванное агонистом TRPV1 изменение болевой чувствительности у мышей: снижают боль при активации каналов TRPV1 при местном применении капсаицина и повышенный из-за десенситизации каналов TRPV1 порог чувствительности при его системном введении. Способность неконкурентных антагонистов NMDA-рецептора, прежде всего низкоаффинного антагониста, влиять на трансдукцию, подавляя вызванную агонистом TRPV1 болевую реакцию, свидетельствует о возможности разработки на их основе местно действующих анальгетиков, использование которых позволит избежать побочных эффектов, характерных для антагонистов NMDA-рецептора при системном применении.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-64

Гимантан в лекарственной форме для наружного применения обладает противовоспалительным и противоболевым действием при однократном и курсовом применении

Иванова Е. А., Матюшкин А. И., Воронина Т. А., Сорокина А. В., Алексеева С. В., Золотов Н. Н., Васильчук А. Г., Мирошкина И. А., Качалов К. С.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г Москва, e-mail: iwanowaea@yandex.ru

Актуальность. С 1990 по 2019 гг распространенность заболеваний опорно-двигательного аппарата выросла на 63 %, в т.ч. остеоартроза — на 114 % [Cieza A. et al., 2019]. Обновленные клинические рекомендации [Bruyčre O. et al., 2019] настоятельно предлагают на первой стадии терапии остеоартроза коленного сустава в дополнение к препаратам медленного действия применять нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в лекарственной форме для наружного применения (ЛФНП) до назначения пероральных НПВП. НПВП в ЛФНП эффективны за счет ингибирования циклооксигеназы, и как следствие — снижения образования простагландинов в зоне повреждения. Альтернативной мишенью для создания противовоспалительных и противоболевых средств (ППС) в ЛФНП могут быть ионотропные глутаматные рецепторы (ИГлуР), на перифирии локализованные на аксонах, число которых с ИГлуР возрастает при воспалении [Carlton S. M., Coggeshall R. E., 1999], и экспрессируемые иммунными клетками, прежде всего Т-клетками [Ganor Y., Levite M., 2012]. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова как противопаркинсонический препарат с поликомпонентным механизмом действия синтезирован и изучен N-(2-адамантил)-гексаметиленимина гидрохлорид (гимантан), являющийся антагонистом NMDA-рецептора.

Цель работы — оценить противовоспалительное и противоболевое действие гимантана (Г) при местном применении в ЛФНП.

Материалы и методы. Опыты выполнены на белых аутбредных крысах и мышах. Гимантан в ЛФНП — 5 % гель гимантана (ГГ) — создан в лаборатории готовых лекарственных форм НИИ фармакологии имени В. В. Закусова. Противовоспалительный эффект ГГ при однократном применении изучали на моделях отеков лап крыс, вызванных каррагинаном, формалином, сульфатом декстрана, и мышей, вызванным конканавалином А (кон А); при курсовом применении эффект оценивали на модели артрита у крыс, вызванного полным адъювантом Фрейнда (ПАФ), и на модели отека лап у мышей, вызванного кон А. Противоболевой эффект ГГ при однократном применении изучали на модели формалиновой боли и вызванной каррагинаном гипералгезии, при курсовом применении — на модели послеоперационной боли у крыс. Эффект ГГ сравнивали с НПВП диклофенаком (Д) в ЛФНП (1 % гель) и при его введении внутрибрюшинно (в/б, 5 и 10 мг/кг) и с Г (в/б, 10 и 20 мг/кг).

Результаты и их обсуждение. ГГ при однократном превентивном нанесении на лапу животных с острым экссудативным воспалением снижал ее отек. На модели вызванного кон А отека лап у мышей ГГ при 10-дневном превентивном нанесении был более эффективен, чем при однократном нанесении. У крыс с вызванным ПАФ иммунным воспалением ГГ при курсовом применении, начиная с 14 дня после инъекции ПАФ, уменьшал отек и гистологические признаки воспаления, гипералгезию, повышенный уровень сегментоядерных нейтрофилов, моторный дефицит; при этом побочных эффектов ГГ зарегистрировано не было. ГГ оказал анальгетическое действие при однократном и курсовом применении: на моделях формалиновой боли, термической гипералгезии при воспалении лапы (однократно), послеоперационной боли (курс) у крыс. Эффекты ГГ были сопоставимы с эффектами Д и Г при в/б введении.

Выводы. Гимантан в ЛФНП при однократном и курсовом применении снижает воспаление и боль при отсутствии побочного действия, эффективность Г в ЛФНП сопоставима с Д и Г при в/б введении и по большинству параметров не уступает Д (1 % гель). Выявленное у неконкурентного низкоаффинного антагониста NMDA-рецептора гимантана в ЛФНП противоболевое и противовоспалительное действие подтверждает возможность разработки ППС в ЛФНП на основе низкоаффинных антагонистов NMDA-рецептора.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-64a

Теоретическое исследование фармакодинамики поперечно-сшитого продукта высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в межклеточном матриксе

Ивановская Е. В.[1,2], Ан О. И[1,3], Мартьянов А. А.[1,4], Ивановская Ю. А.[5], Газитаева З. И.[5], Свешникова А. Н.[1,4]

[1]*ФГБУН центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва, e-mail: info@ctppcp.ru*
[2]*Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, Москва, e-mail: pochta@muctr.ru*
[3]*Center for Thrombosis and Hemostasis, University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University, Mainz, e-mail: ims@unimedizin-mainz.de*
[4]*ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва, e-mail: info@fnkc.ru*
[5]*ООО «Медицинские биологические системы», Москва*

Актуальность. В эстетической медицине наиболее популярным продуктом являются филлеры на основе гелей поперечно сшитой гиалуроновой кислоты. Многолетние исследования дают нам представления о фармакодинамике чистой гиалуроновой кислоты (ГК), однако до сих пор остаются до конца не изученными механизмы действия поперечно-сшитых продуктов на клетки.

Цель. Разработка математической модели фармакодинамики поперечно-сшитых продуктов гиалуроновой кислоты после их попадания в межклеточный матрикс человека.

Материалы и методы. В работе предложена математическая модель, состоящая из 4 дифференциальных уравнений в частных производных, учитывающая деграцию продукта гиалуронидазами, диффузию продуктов деградации, их захват фибробластами и влияние гиалуроновой кислоты на пролиферацию фибробластов. Параметры модели были определены на основе литературных данных. Интегрирование и анализ модели проводилось методом конечных объемов в среде VCell.

Результаты и их обсуждения. Разработанная модель хорошо описывает экспериментальные данные по пролиферации фибробластов в присутствии гиалуроновой кислоты и ее поперечно-сшитых продуктов. Также модель качественно описывает данные о времени жизни поперечно-сшитого продукта гиалуроновой кислототы в межклеточном матриксе. В предположении вывода поперечной сшивки через кровь, получены характерные концентрации дивинилсульфона в крови.

Выводы. В работе была построена математическая модель, отображающая фармакодинамику поперечно-сшитых продуктов гиалуроновой кислоты в межклеточном матриксе, и показано, что характерные времена влияния на пролиферацию фибробластов составляют от нескольких дней до одного месяца в зависимости от состава продукта.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-64b

Алгоритм поиска эффективной дозировки в пилотных клинических исследованиях новых лекарственных препаратов

Ивашкина Н. Ю., Дорофеева О. А., Метлина М. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: 2nativa@mail.ru

Актуальность. Поисковое терапевтическое исследование является основным дизайном клинического исследования для выявления терапевтически эффективной дозы нового лекарственного препарата, применяемого при проведении II фазы. Дизайн предусматривает включение относительно однородной популяции пациентов, набранных по жёстким критериям, и определение эффективности лекарственного средства по сравнению с исходными значениями. В ходе проведения пилотного клинического исследования препарата ГБ-115 был использован дизайн, предусматривающий эскалацию дозы, для определения эффективной дозы и режима дозирования.

Цель. Разработка алгоритма поиска эффективных доз с возможным повышением дозы при отсутствии эффективности применения начальной дозы препарата на ограниченной группе пациентов.

Материалы и методы. Исследование было проведено с участием 31 пациента с генерализованным тревожным расстройством (ГТР). Были использованы методики: шкала обще-

го клинического впечатления (CGI), шкала тревоги Гамильтона, шкала оценки выраженности симптоматики.

Результаты и обсуждение. На начальном этапе поиска эффективных доз препарата у первых 5 пациентов (1 группа) планировалось применение препарата в начальной суточной дозе. Эффективность применяемой суточной дозы препарата определялась достижением показателя эффективности превышающего «Минимальный. Незначительное улучшение, которое не отражается на состоянии больного в целом» по субшкале «терапевтический эффект» шкалы общего клинического впечатления (CGI) более чем у 2 пациентов данной группы. В этом случае применение препарата у последующих больных, включенных в исследование, осуществлялась в указанной эффективной дозе.

При терапевтической неэффективности начальной суточной дозы следующим 5 больным (2 группа) доза препарата увеличивается. В последующем при терапевтической неэффективности увеличенной суточной дозы от начальной продолжается эскалация дозировки.

При проведении пилотного клинического исследования препарата ГБ-115 решение об остановки эскалации дозы препараты было принято при сравнении клинической эффективности препарата в т.ч. при оценке действия ГБ-115 в дозе 3 и 6 мг/сут у пациентов с ГТР. Решение о терапевтически эффективной дозе препарата 6 мг /сут принято на основании клинического улучшения у пациентов с ГТР, оцениваемого по шкале CGI, а также с учетом экспертного анализа данных шкалы тревоги Гамильтона и шкалы оценки выраженности симптоматики. Найденная эффективная доза ГБ-115 применялась в дальнейших фазах клинического изучения препарата.

Выводы. Методология поиска эффективных доз препарата путем эскалации дозировки при отсутствии эффекта у половины пациентов в группе рекомендуется для поисковых терапевтических исследований новых психотропных препаратов.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-65

Изучение протекторных свойств фабомотизола на потомство крыс, подвергнутых действию торфяного дыма во время беременности

Ивашова Д. М.[1], Шредер О. В.[2,1]

[1]*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, г. Москва, e-mail: pharmacevt07@mail.ru*
[2]*ФГБУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва*

Актуальность. Вопрос последствий воздействия продуктов сгорания торфа и древесины во время беременности для потомства остается открытым, несмотря на многочисленные исследования влияния этого фактора на качество жизни и здоровье людей. Известно, что продукты сгорания торфа и древесины, обладая липофильными свойствами, легко проникают через гематоэнцефалический барьер и плаценту и могут вызывать нарушения функции центральной нервной системы. В этой связи на базе ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» было проведено изучение действия торфяного дыма (ТфД) с последующей коррекцией фабомотизолом, обладающим цитопротекторным, антитератогенным и антимутагенным свойствами, на модели репродуктивной токсичности с использованием белых беспородных крыс.

Цель — изучение протекторных свойств фабомотизола на потомство крыс, подвергнутых действию торфяного дыма во время беременности.

Материалы и методы. Исследование проводили на беспородных белых крысах массой 240 – 270 г. Самцов и самок крыс ежедневно вечером ссаживали попарно, утром брали вагинальный мазок. День обнаружения сперматозоидов в мазке рассматривали как первый день беременности. Животных с 1 – 20-й дни гестации подвергали принудительному ингаляционному воздействию торфяным дымом с использованием оригинальной установки, а также в течение этого периода перорально вводили фабомотизол в дозах 1 и 10 мг/кг. Влияние торфяного дыма на крыс и защитный эффект фабомотизола изучали в поздний (60–80-й дни) постнатальный период. Поведение половозрелого потомства оценивали в установке приподнятый крестообразный лабиринт *ПКЛ) (ООО НПК «Открытая наука», Россия).

Результаты и их обсуждение. У потомства крыс, подвергнутых воздействию торфяного дыма в период гестации, выявлены изменения поведения в условиях теста ПКЛ: у крыс наблюдалось увеличение времени, проведенного животными в открытых рукавах в 10 и 5,7 раз, увеличение количества свешиваний в 3 и 8 раз и времени, проведенного на центральной площадке в 2,5 и 1,8 раза (показатели для самцов и самок). Таким образом, пренатальное воздействие ТфД вызывает более глубокие нарушения поведения в условиях теста ПКЛ у самцов, чем у самок. Фабомотизол в дозах 1 и 10 мг/кг пренатально оказывал корригирующее влияние на поведение потомства крыс обоего пола в тесте ПКЛ. Под влиянием препарата регистрировали значимое сокращение времени, проведенного в открытых рукавах лабиринта: у самцов от 2,9 раза (в дозе 1 мг/кг) до 9 раз (в дозе 10 мг/кг), у самок в 2 раза при введении препарата в обеих дозах. Фабомотизол снижал количество свешиваний с открытых рукавов установки у самцов в 2 (в дозе 1 мг/кг) и 6 (в дозе 10 мг/кг) раз, у самок при введении в обеих дозах —в 2 раза. Корригирующий эффект фабомотизола на потомство крыс, пренатально подвергнутых ТфД, был более выражен у самцов.

Вывод. Выявлен защитный эффект фабомотизола на потомство крыс, пренатально подвергнутых воздействию торфяного дыма: фабомотизол восстанавливает нарушенные ТфД поведенческие реакции как у самок, так и у самцов к уровню физиологической нормы.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-65a

Блокада реверсивного режима работы натрий-кальциевого ионообменника эмпаглифлозином как возможный механизм его антиаритмического эффекта

Ивкин Д. Ю.[1], Карпушев А. В.[2], Михайлова В. Б.[3], Куликов А. Н.[4], Оковитый С. В.[1]

[1]*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com*
[2]*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН*
[3]*НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России*
[4]*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова*

Актуальность. Метаанализ 34 рандомизированных исследований с участием 63 166 пациентов продемонстрировал, что применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ2) ассоциировано со значительным снижением риска возникновения предсердных аритмий и внезапной сердечной смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Несмотря на отдельные сведения о влиянии этих препаратов на поздний Na^+ ток, Ca^{2+} каналы L-типа и работу Na^+/Ca^{2+} (NCX) обменника, их полный механизм антиаритмического действия до конца не ясен.

Цель. Оценка влияния ингибитора НГЛТ2 эмпаглифлозина на трансмембранные токи натрия и кальция на изолированных кардиомиоцитах *Danio rerio* дикого типа.

Материалы и методы. Методом энзиматического выделения получали изолированные желудочковые кардиомиоциты *Danio rerio*, которые хранили в бескальциевом растворе при +4 °C не более 8 часов. Были исследованы потенциал-зависимые токи Na^+(INa), и Ca^{2+} L- и T-типа (ICaL и ICaT) и ток Na^+/Ca^{2+} обменника (INCX). Ионные токи регистрировали методом patch clamp в конфигурации *whole cell* в режиме фиксации потенциала с помощью усилителя Axopatch 200B и программного обеспечения Clampfit версии 10.3 (Molecular Devices, США) при температуре +28 °C. Токи регистрировали при частоте 50 кГц и пропускали через фильтр нижних частот при 5 кГц с использованием аналого-цифрового преобразователя системы сбора данных Digidata 1440A (Molecular Devices, США). Все данные исследования ионных потоков представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего. При сравнении групп данных применяли непараметрический критерий Манна – Уитни для непарных выборок. Изменения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Инкубация желудочковых кардиомиоцитов в течение двух часов в присутствии эмпаглифлозина в концентрации 5 мкМ вызывала значительное умень-

шение плотности INCX. Статистически достоверное снижение тока выходящего направления (обратный режим работы обменника) наблюдалось в диапазоне тестирующих потенциалов от +30 до +60 мВ и достигало максимального значения 71,4 % при +60 мВ. Потенциал реверсии тока в контрольной и экспериментальной группах был одинаковым, около –40 мВ. Снижение активности Na^+/Ca^{2+} обменника (NCX) может иметь следствием изменение внутриклеточной концентрации соответствующих ионов, что в свою очередь должно влиять на величины трансмембранных градиентов концентраций Na^+ и Ca^{2+}, потенциалы реверсии и амплитуды Na^+ и Ca^{2+} токов. Однако, анализ вольт-амперных характеристик INa, ICaL и ICaT и параметров потенциал-зависимости активации и инактивации INa не выявил достоверных различий. Таким образом, наши эксперименты показали, что ингибирование НГЛТ2 приводит к уменьшению INCX в кардиомиоцитах, причем статистически значимые результаты были зарегистрированы при обратном режиме работы NCX. Обратный режим обеспечивает ток выходящего направления INCXout, реполяризующий клеточную мембрану. Возникая в конце фазы 0 потенциала действия, INCXout обусловливает вход Ca^{2+} в клетку.

Выводы. Эмпаглифлозин непосредственно ингибирует реверсивный режим работы натрий-кальциевого ионообменника в кардиомиоцитах Danio rerio, что может составлять важный элемент его антиаритмической активности *in vivo*.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-66

Влияние фабоматизола на ремоделирование левого желудочка сердца при коронарогенной и некоранарогенной патологии миокарда

Ионова Е. О., Барчуков В. В., Цорин И. Б., Вититнова М. Б., Столярук В. Н., Крыжановский С. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: mrakusha26@rambler.ru

Актуальность. В настоящее время, несмотря на внедрение в широкую клиническую практику ингибиторов АПФ, β-блокаторов, антагонистов рецепторов альдостерона и т.д., существенных успехов в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) не достигнуто, что, естественно, делает актуальным поиск новых препаратов для лечения этой патологии.

Цель. Сравнительная оценка влияния фабоматизола на ремоделирование левого желудочка сердца (ЛЖ) при коронарогенной и некоранарогенной патологии миокарда.

Материалы и методы. Опыты проводили на разработанных нами трансляционных моделях постинфарктной ХСН (формируется ≈ через 90 дней после воспроизведения инфаркта — ИМ) и алкогольной кардиомиопатии — АКМП (формируется ≈ через 24 недели алкоголизации) у крыс. Интенсивность ремоделирования ЛЖ оценивали с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), которую проводили в одномерном М- и двухмерном В-модальных режимах. Крысы с ХСН изначально были разделены на 2 группы: 1 (n = 11) — ложнооперированные животные; 2 (n = 13) — ХСН. Животные 2-й группы через 3 мес. после воспроизведения ИМ и проведения ЭхоКГ, подтвердившей наличие ХСН, были рандомизированы на 2 подгруппы: 2а (n = 6) — контроль ХСН и 2б (n = 7) — ХСН + фабомотизол. Крысы с АКМП на 1 этапе также были рандомизировали на 2 группы: 1 (n = 8) — интактные крысы, 2 (n = 18) — алкоголизированные животные. По окончании 24 нед. алкоголизации, после ЭхоКГ подтверждения наличия у крыс 2-ой группы АКМП, алкоголизацию прекращали и крыс вновь рандомизировали на 2 подгруппы: 2а (n = 9) — контроль и 2б (n = 9) — АКМП+фабомотизол. В обоих случаях крысам подгруппы 2б ежедневно, в течение 28 дней вводили фабомотизол (15 мг/кг, в/б).

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у крыс с ХСН, получавших фабоматизол, зафиксировано выраженное, статистически значимое по сравнению с фоном перед началом лечения, увеличение сократительной способности миокарда — ФВ возрастала на 12 % — с 54,2 ± 2,7 до 64,8 ± 2,7 % (p = 0,003). Увеличение ФВ сопровождается тенденцией к уменьшению дилатации ЛЖ, например, конечно-систолический размер (КСР) к моменту окончания лечения уменьшился на 14 %, тогда как у контрольных крыс в период с 3-го по 4-й месяц после воспроизведения ИМ наблюдается отрицательная динамика — отмечено дальнейшее расширение полости ЛЖ сердца (КСР — +0,09 мм, конечно-диастолический размер — КДР — +0,04 мм) и снижение ФВ, которая уменьшилась с 57,0 ± 3,0 % до 55,5 ± 3,0 %. Различие между подгруппами 2а и 2б статистически значимо — p = 0,003. У контрольных крыс с АКМП за период с 24 по 28 неделю КСР увеличился на 0,08 мм, а КДР на 0,16 мм, тогда как у животных, получавших фабомотизол, КСР уменьшился на 0,51 мм или на 17 % (соответственно с 3,00 ± 0,17 мм до 2,49 ± 0,11 мм, p = 0,042), а КДР уменьшился на 0,09 мм или на 3 %. Различие между подгруппами 2а и 2б статистически значимо — p = 0,038. У контрольных крыс в этот период ФВ левого желудочка сердца снизилась на 2 %, тогда как у леченных, напротив, увеличилась на 15 % (соответственно с 64,9 ± 2,4 % до 74,8 ± 1,6 %, p = 0,005). Различие между подгруппами 2а и 2б статистически значимо — p = 0,004.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что курсовая терапия фабоматизолом, начатая как в условиях постинфарктной, так и токсической ХСН, значимо увеличивает насосную функцию ЛЖ сердца и уменьшает степень его ремоделирования, независимо от генеза ХСН.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-66a

Исследование фармакологических эффектов, обусловленных регуляцией MT_3 рецептора

Кадников И. А.[1], Вербовая Е. Р.[1], Логвинов И. О.[1], Воронков Д. Н.[2], Антипова Т. А.[1], Воронин М. В.[1], Середенин С. Б.[1]

[1]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: ikadnikov@gmail.com*

[2]*ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва*

Актуальность. Болезнь Паркинсона является вторым по распространённости нейродегенеративным заболеванием в мире. На сегодняшний день отсутствуют эффективные средства этиотропной и патогенетической фармакотерапии заболевания. Перспективной мишенью для разработки противопаркинсонических средств может стать фермент хинонредуктаза 2 (NQO2), катализирующий двух-электронное восстановление орто- и пара-хинонов. Автоокисление катехоламинов до хинонов вносит вклад в патогенез нейродегенеративных заболеваний за счёт усиления свободнорадикальных процессов. В свою очередь NQO2 восстанавливает катехол-хиноны до их предшественников, возобновляя окислительный цикл и способствуя усилению продукции АФК. Мелатонин, эндогенный лиганд регуляторного сайта NQO2 (MT_3 рецептор, MT_3R), ингибирует активность NQO2. Исходя из данных о патофизиологической роли NQO2 следует, что ингибирование NQO2 может способствовать нейропротекторной активности. Разработанный в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» анксиолитик афобазол (5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио] бензимидазола дигидрохлорид) обладает нейропротекторными свойствами. Афобазол является лигандом MT_3R (Ki = 0,97 мкМ), шаперона Sigma1R (Ki = 5,9 мкМ), регуляторного сайта МАО-А (3,6 мкМ). Основной метаболит афобазола 2-[2-(3-оксоморфолин-4-ил)этилтио]-5-этоксибензимидазола гидрохлорид (М-11) обладает значимым сродством только к MT_3R (Ki = 0,39 мкМ).

Цель. Доказать возможность достижения нейропротекторного действия, опосредованного воздействием соединения М-11 на фермент NQO2.

Материалы и методы. Активность человеческого рекомбинантного NQO2 (hNQO2) оценивали по убыванию флуоресценции селективного косубстрата BNAH. *In vitro* окислительное повреждение моделировали инкубацией клеток костного мозга мышей ICR или культуры гиппокампальных нейронов HT22 с субстратами NQO2 менадионом или адренохромом в присутствии BNAH. Окислительное повреждение клеток оценивали по фрагментации ядерной ДНК методом щелочного гель-электрофореза единичных клеток (метод ДНК-комет). БП *in vivo* моделировали унилатеральным интрастриатным введением 6-гидроксидофамина (6-OHDA) мышам ICR. Координацию животных оценивали по времени удерживания в тесте «вращающийся стержень». Количество, содержащих тирозингидроксилазу нейронов (TH+) в чёрной субстанции (SNc) определяли иммуногистохимическим окрашиванием. Содержание дофамина (DA) в стриатуме определяли методом ВЭЖХ.

Результаты и их обсуждение. В бесклеточной системе соединение М-11 (0,5 и 1,0 мМ) ингибирует активность hNQO2, что согласуется с действием мелатонина и афобазола (Кадников И. А. и др. 2014, 2018). *In vitro* М-11 (30 и 50 мкМ) препятствует окислительному повреждению клеток костного мозга мышей линии ICR при инкубации с субстратом NQO2 менадионом (Voronin M. V. and Kadnikov I. A. 2016). М-11 и референсный ингибитор NQO2 S29434 в концентрациях 25, 50 и 100 мкМ оказывают защитное действие на клетки HT22 в условиях окислительного повреждения, вызванного эндогенным субстратом NQO2 адренохромом в присутствии BNAH (Voronin M. V. et al. 2021). В *in vivo* модели БП М-11 в дозе 7,5 мг/кг проявляет нейропротекторные свойства, восстанавливая двигательную активность мышей, предотвращая гибель TH+ нейронов в SNc, восстанавливая содержание DA в повреждённом стриатуме (Кадников, И. А. и др. 2020).

Выводы. 1. М-11 ингибирует активность NQO2. 2. М-11 обладает цитопротекторными свойствами в *in vitro* моделях окислительного повреждения клеток субстратами NQO2. 3. М-11 проявляет нейропротекторную активность в модели БП *in vivo*.

Работа выполнена в рамках Государственного задания, тема FHFG-2022-0001.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-67

Разработка оригинальных производных N,N-дизамещенных аминоамидов, обладающих антиаритмической активностью: результаты экспериментальных и доклинических исследований

Калдыркаева О. С., Арзамасцев Е. В.

ФГБУ НМИЦ кардиологии имени академика Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, e-mail: okaldyrkaeva@gmail.com

Актуальность. Нарушения сердечного ритма занимают особое место среди заболеваний сердечно-сосудистой системы и часто служат причиной внезапной смерти, вызывают опасные осложнения со стороны различных систем организма. Поиск наиболее безопасных методов лечения нарушений сердечного ритма является одним из приоритетных направлений современного здравоохранения.

Цель. Поиск в ряду оригинальных, впервые синтезированных N,N-дизамещенных аминоамидов эффективных соединений с выраженными антиаритмическими свойствами, изучение их фармакологических свойств и токсикологическая характеристика, обоснование возможности создания на основе наиболее активных соединений лекарственных препаратов.

Материалы и методы. Исследования по поиску наиболее активных молекул среди соединений класса N,N-дизамещенных аминоамидов проводили в несколько этапов. На первом этапе методом Deichman, Le Blanc изучали токсичность соединений с определением $ЛД_{50}$ и точных показателей токсикометрии. На втором этапе на аконитиновой модели аритмии у крыс Wistar оценивали эффективность антиаритмического действия по длительности латентного периода возникновения аритмии, по продолжительности аритмии или периоду ее предотвращения. Для оценки эффективности антиаритмического действия применяли антиаритмический индекс ($ЛД_{50}/ЭД_{50}$) и индекс Шнейдера-Брокка ($ЛД_{10}/ЭД_{90}$). На третьем этапе проводили изучение антиаритмических свойств наиболее активных соединений на хлоридкальциевой и хлоридбариевой моделях аритмий, а также подробно изучали фармакологические свойства (влияние на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую и выделительную системы), общую токсичность и специфические виды токсичности (иммунотоксичность, аллергизирующие свойства, репродуктивная токсичность, мутагенность).

Результаты и их обсуждение. По результатам проведенных скрининговых исследований отобрано два наиболее активных соединения, обладающих низкой токсичностью и выраженной антиаритмической активностью, не уступающей, а в ряде случаев и превосходящей по показателям антиаритмического индекса эффективность референс-препаратов — широко используемых в кардиологии лекарственных средств (пропранолол, верапамил, амиодарон). Исследования токсичности соединений при однократном введении мышам линии Balb/c и крысам Wistar при в/б и в/м способах введения не выявили существенных различий в чувствительности мышей и крыс к токсическому действию соединений в зависимости от вида и пола животных. Проведенные исследования фармакологических свойств наиболее активных соединений показали наличие слабо выраженной анальгетической активности, значимого влияние на свойства центральных систем организма не обнаружено. Установлено отсутствие кумулятивных и мутагенных свойств, аллергенного потенциала и проявлений анафилаксии в иммунотоксических исследованиях у наиболее активных соединений. Показатели эмбриотоксичности и тератогенности у крыс не отличались от таковых в группах контроля.

Выводы. Выявленная высокая антиаритмическая активность, хорошая переносимость, низкая токсичность и большой период полувыведения, отсутствие мутагенных свойств и результаты предварительного фармакодинамического изучения отобранных наиболее активных соединений свидетельствуют о целесообразности разработки на их основе новых высокоэффективных лекарственных средств для лечения и профилактики нарушений сердечного ритма.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-67a

Эффекты диазепама на асцитную карциному Эрлиха и тревожные реакции у мышей

Калинина Т. С.[1], Шимширт А. А.[1], Лисицкая К. В.[2], Волкова А. В.[1], Кудряшов Н. В.[1]

[1]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, e-mail: tat.calinina2009@yandex.ru*

[2]*Института биохимии имени А. Н. Баха Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Москва, e-mail: lisksenia@mail.ru*

Актуальность. Известно о коморбидности злокачественных опухолей и аффективных расстройств. В последнее время всё больше данных указывают на непосредственное влияние нейромедиаторов как на опухолевый рост, так и метастазирование, обсуждаются наблюдения о возможном влиянии психотропных лекарственных средств на течение злокачественных опухолевых процессов. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* установлено свойство диазепама (Дп) стимулировать рост асцитной карциномы Эрлиха (АсКЭ), что объясняют ингибирующим действием Дп на активность натуральных киллеров. способностью индуцировать активные формы кислорода в тканях опухоли, связываться с митохондриальным транспортным белком холестерина18кДа (TSPO18) опухолевых клеток. В доступной научной литературе мы не нашли исследований, которые рассматривали бы потенциальную возможность участия центральных механизмов регуляции эмоций млекопитающих в проопухолевых эффектах Дп.

Цель настоящего исследования состояла в экспериментальной проверке предположения о корреляции между усилением тревожных реакций и ростом опухоли и роли бензодиазепиновых сайтов центральной локализации в регуляции периферического злокачественного процесса.

Материалы и методы. На мышах самцах и самках популяции SHK, инбредных линий Balb/c и C57Black/6 в параллельных экспериментальных сериях изучены эффекты Дп на прогрессирующий рост АсКЭ и тревожные реакции мышей. Экспериментальный дизайн состоял из следующих этапов: 1) определения дозовой зависимости эффектов Дп (0,03; 0,3 и 3,0 мг/кг, 7 per os введений) на рост АсКЭ на мышах с разным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции; 2) сравнения психотропных эффектов Дп в тех дозах и режиме введения, в которых Дп облегчает рост АсКЭ и не влияет на опухоль; 3) исследования влияния селективной блокады бензодиазепиновых сайтов центральной (инверсным агонистом ГАМКа рецептора флумазенилом (5 мг/кг, подкожно, 7 введений)) и периферической (соединением PK11195 (5 мг/кг, подкожно, 7 введений) локализации на проопухолевые свойства Дп. Для получения АсКЭ использован метод прививки опухоли при внутрибрюшинном введении асцитной суспензии. Эффект Дп на АсКЭ определяли по объему и клеточности асцитного выпота и концентрации опухолевых клеток в мл асцитной жидкости. Тревожное поведение мышей исследовали в тесте «открытое поле» с выделением индекса тревожности.

Результаты и их обсуждение. Дп избирательно в меньшей изученной дозе 0,03 мг/кг усиливал рост АсКЭ, увеличивая клеточность опухоли 1,5 – 2 раза по сравнению с растворите-

лем. Дп во всех изученных дозах мог вызывать как усиление, так и ослабление тревожных реакций в зависимости от пола мышей и их фенотипа эмоциональной реакции на стресс, что дает основания, скорее всего, для отрицательного ответа на вопрос о наличии ассоциативной связи между про-опухолевыми и психотропными свойствами Дп, по крайней мере, его влиянием на тревожность. Ослабление эффектов Дп (0,03 мг/кг) на АсКЭ при его комбинации с флумазенилом указывает на участие центрального ГАМКа рецептора в стимулирующем действии Дп на опухоль. Комбинированное применение Дп в эффективной дозе (0,03 мг/кг) с селективным блокатором TSPO18 не изменяло действия Дп на АсКЭ, что может объясняться однонаправленными эффектами самого PK11195 с действием бензодиазепина.

Выводы. Взаимосвязь между проопухолевыми свойствами диазепама (0.03 мг/кг. 7 per os введений) и его способностью влиять на тревожное поведение мышей отсутствует. Вместе с тем, не следует исключать участие ГАМКа-бензодиазепин-чувствительных рецепторов в механизме проопухолевого действия Дп на АсКЭ.

Работа поддержана грантом РФФИ № 19-0015-00298.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-68

Экспериментальная и трансляционная нейропсихофармакология зебраданио Danio rerio

Калуев А. В.[1–6]

[1]*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, e-mail: avkalueff@gmail.com*
[2]*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург*
[3]*ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургической технологии имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург*
[4]*ФГБ НУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», г. Новосибирск*
[5]*ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт», г. Москва*
[6]*АНО ОВО «Научно-технологический университет “Сириус”», Федеральная территория Сириус*

Актуальность. Болезни мозга — одни из самых распространенных заболеваний человека. Зебраданио (Danio rerio) сегодня — второй (после мышей) по числу использованных в год животных модельный объект в биомедицине. Валидность модели обеспечивают простота использования, консервативная физиология, высокая генетическая гомология с людьми (70 %), быстрое развитие, а также возможность высокопроизводительного биоскрининга *in vivo*.

Цель. На основании 15-летнего опыта экспериментальной работы лаборатории, в докладе будут сформулированы принципы применения зебраданио в исследованиях ряда патологий мозга (острого и хронического стресса, аддикции, фармакогенных синдромов и др.) и их молекулярных механизмов.

Материалы и методы. Сегодня в РФ потенциал зебраданио практически не используется. В докладе будут приведены новые собственные данные о важной роли зебраданио в современной нейрофармакологии, и продемонстрирована успешность ее мультидисциплинарной интеграции с новейшими методами биологических исследований — молекулярной биологии, биоинформатики, омиксных технологий, химической биологии и систем искусственного интеллекта.

Результаты и их обсуждение. Подчеркивается важность исследований патогенеза заболеваний ЦНС на зебраданио, эволюционная консервативность и простота лабораторного применения которых успешно выявляют новые биомаркеры, механизмы сложных гетерогенных заболеваний мозга, а также потенциальные мишени для их коррекции.

Выводы. Зебраданио является стратегическим и перспективным модельным организмом для исследований в области нейрофармакологии, в первую очередь трансляционных, и для создания новых лекарственных средств 1) для лечения широкого спектра заболеваний мозга, в том числе 2) более эффективных, чем существующие, а также 3) препаратов с персонализированными свойствами.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-68a

Антипаркинсоническая активность адамантильного производного бензимидазола АДК-1113

Капица И. Г., Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: ingakap73@mail.ru

Актуальность. Болезнь Паркинсона (БП) — второе по распространенности мультисистемное нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся моторными и немоторными нарушениями. Важную роль в патогенезе БП играет возрастающая, вследствие гибели дофаминергических (ДА) нейронов и дегенарации ДА-ергических путей активность глутаматергической системы, активирующей NMDA и AMPA-рецепторы, и вызывающей эксайтотоксический эффект. Производные адамантана — амантадин и мемантин применяются в клинике БП; показана эффективность гимантана на экспериментальных моделях паркинсонического синдрома (ПС). Эффект амантадина и гимантана основан на способности блокировать NMDA-рецепторы глутамата, повышать синтез ДА, усиливать его высвобождение и блокировать обратный захват, оказывать мягкое холинолитическое действие.

Одной из потенциальных мишеней средств патогенетической терапии БП является сигма-1 рецептор — белок-шаперон, способный регулировать внутриклеточные сигнальные каскады, функции митохондрий, оказывать влияние на дофаминовую, серотониновую и холинергическую системы. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова создан агонист σ1-рецепторов анксиолитик фабоматизол (5-этокси 2-[2-(морфолино) этилтио]-бензимидазола), обладающий нейропротекторной активностью, связанной со снижением глутаматной токсичности и оксидантного стресса, и показавший, помимо прочих фармакологических свойств, эффективность на моделях ПС, вызванных нейротоксином 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) или ротеноном. В связи с вышесказанным определенный интерес представляют адамантильные производные бензимидозола.

Цель. Изучение антипаркинсонических свойств адамантильного производного бензимидозола — соединения АДК-1113.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 40 самцах аутбредных белых мышей (25 – 30 г) и 60 самцах мышей инбредной линии C57Bl/6 (24 – 27 г), рандомизированно распределенных по группам (по 6 – 10 животных). АДК-1113 (5, 10 и 20 мг/кг) и гимантан (20 мг/кг) вводили внутрибрюшинно (внб) за 40 – 50 мин до тестирования. Контрольные животные получали изотонический раствор NaCl внб в эквивалентном объеме 0,1 мл на 10 г веса. Оценку антипаркинсонической активности АДК-1113 проводили в тесте «Галоперидоловая каталепсия» на аутбредных мышах и на модели ПС, вызванного МФТП (30 мг/кг однократно внб) на мышах линии C57Bl/6.

Результаты и их обсуждение. АДК-1113 в дозе 20 мг/кг снизил на 42 % продолжительность каталептогенного состояния у аутбредных мышей через 1 час после введения галоперидола (1 мг/кг, внб), превосходя по активности гимантан (20 мг/кг); и через 2 часа в дозах 5, 10 и 20 мг/кг уменьшил на 32 – 42 % проявление каталепсии в сравнении с группой «Галоперидол», а гимантан — на 21,9 %.

На модели ПС, вызванного МФТП, АДК-1113 в дозах 5, 10 и 20 мг/кг уменьшил ригидность у мышей, что выразилось в увеличении на 17,1 %, 14,8 % и 27,2 % длины шага, соответственно, в сравнении с данными группы «МФТП», тогда как на фоне гимантана длина шага мышей увеличилась на 15,5 %.

АДК-1113 в дозе 10 и 20 мг/кг уменьшил проявления олигокинезии, вызванной МФТП, что выражалось в увеличении скорости разворота на вертикальном стержне в 1,7 и 5,5 раз и спуска по нему в 1,6 и 2 раз, соответственно, по сравнению с группой «МФТП», что было сравнимо с показателями мышей с ПС, получавших гимантан. Оценка олигокинезии в актометре на 3 сутки после введения МФТП выявила рост вертикальной двигательной активности на фоне АДК-1113 и гимантана в сравнении с группой «МФТП».

Выводы. АДК-1113 в дозах 5 – 20 мг/кг уменьшает выраженность основных проявлений ПС: каталепсию, ригидность и олигокинезию, и не уступает по активности и эффективности гимантан.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-69

Коррекция расстройств аутистического спектра фабомотизолом на разных этапах онтогенеза мышей линии BALB/c

Капица И. Г., Алымов А. А., Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: ingakap73@mail.ru

Актуальность. Расстройства аутистического спектра (РАС) — гетерогенная группа нарушений нейроразвития, начинающихся в детском возрасте, терапия которых носит симптоматический характер и часто сопровождается выраженными побочными эффектами. Поиск средств фармакологической терапии, направленных на основные и коморбидные симптомы заболевания, обладающих минимальными побочными эффектами является актуальным.

Цель. Изучить возможность коррекции фабомотизолом нарушений поведения мышей BALB/c при экспериментальном РАС, вызванном пренатальным введением вальпроата натрия (ВН), на разных этапах их постнатального развития.

Материалы и методы. Моделирование РАС. На 12,5 день беременности самкам мышей BALB/c вводили ВН (400 мг/кг, подкожно) или физиологический раствор. Из полученного потомства отбирали самцов. С 7-го по 64-й дни постнатального развития (Р7-Р64) мыши перорально получали фабомотизол в дозе 10 мг/кг (группа «ВН+фабомотизол») или дистиллированную воду («Контроль» и «ВН»), в эквивалентном объеме.

Оценку физиологического развития и/или поведения мышей проводили в гнездовом (Р6-Р14), ювенильном (Р30-Р42) и молодом взрослом периодах (Р47-Р64). Самцов ежедневно взвешивали.

Результаты и обсуждение. В гнездовом периоде с Р6 по Р14 у мышей группы «ВН» отмечено значимое снижение массы тела на начальных этапах, а затем ее быстрый набор; снижение скорости прозревания и развития ответных реакций на сенсорные стимулы (вздрагивание на хлопок Р10, ушной рефлекс Р11), увеличение в 1,6 раза времени переворота на поверхности, ухудшение моторики и координации движений в тестах «отрицательный геотаксис» и «переворот в воздухе», снижении мышечной силы в тесте удержание на веревочке и отсутствии предпочтения материнского запаха относительно показателей группы «Контроль». Фабомотизол устранял большинство отмеченных негативных эффектов пренатального введения ВН.

В ювенильном периоде с Р30 по Р42 в тесте «Закрытый крестообразный лабиринт» мыши группы «ВН» демонстрировали повышенную тревожность, что выразилось в увеличение в 2,7 раза латентного времени первого выбора одного из рукавов относительно контрольной группы, что устранялось фабомотизолом. Оценка стереотипного поведения в тестах «Открытое поле» и «Автогруминг» — выполняемом в привычной обстановке (домашняя клетка), выявила увеличение продолжительности груминга у мышей группы «ВН» в 1,8 и 1,7 раз, соответственно, относительно контрольный значений, что нивелировалось фабомотизолом в обоих тестах.

В молодом взрослом возрасте с Р47 по Р64 у мышей группы «ВН» отмечено значимое снижение интереса к социальной новизне, ухудшение качества возводимых гнезд, увеличение длительности контакта с источником аверсивного запаха (запах лисы) относительно показателей группы «Контроль». Отмеченные в данный возрастной период нарушения, вызванные пренатальным введением ВН, устранялись фабомотизолом.

Выводы. 1. Пренатальное введение токсичной дозы ВН вызывает нарушение физиологического развития мышей BALB/c и аутичноподобное поведение, которое регистрировалось на всех изученных этапах онтогенеза.

2. Фабомотизол устраняет большинство характерных для РАС нарушений, вызванных пренатальным введением ВН, у мышей BALB/c в гнездовом, ювенильном и взрослом возрасте: позитивно влияет на скорость становления рефлексов, физическое развитие, улучшает социальное поведение, уменьшает тревожность и стереотипные проявления.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-69a

Оценка функциональной активности эндотелия при моделировании эндотелиальной дисфункции L-NAME

Карагодина А. Ю., Степенко Ю. В., Малородова Т. Н.

ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», г. Белгород, e-mail: anastasiavolmedic@gmail.com

Актуальность. Важность проблемы эндотелиальной дисфункции диктует необходимость совершенствования подходов к диагностике.

Цель. Оценка скорости кровотока при исследовании функции эндотелия сосудов нижней конечности с использованием ультразвукового допплерографа в норме и при блокаде синтеза оксида азота.

Материалы и методы. Работа выполнена на самцах крыс линии Wistar массой от 270 до 380 г (n = 14), полученных из питомника филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская обл.). В качестве регистрирующего устройства был использован ультразвуковой датчик УЗДП-009 с рабочей частотой 20 МГц допплерографа ультразвукового компьютеризированного для исследования кровотока Минимакс-Допплер-К с рабочей компьютерной программа ММ-Д-К-Minimax Doppler v. 2.1 (Санкт-Петербург, Россия). Животные были разделены на две равные группы: 1) интактные; 2) с нитро-L-аргинин-индуцированной (L-NAME-индуцированная) эндотелиальной дисфункцией (ЭД) путем введения L-NAME внутрибрюшинно 25 мг/кг 1 раз за 40 минут до регистрации кровотока. После внутрибрюшинного наркоза (золетил 6 мг/100 г, хлоралгидрат 15 мг/100г) выполнялась регистрация исходного кровотока на уровне бифуркации правой бедренной артерии. Для оценки вазомоторной функции эндотелия проводили функциональную сосудистую пробу с 5-минутным пережатием бедренной артерии у интактных крыс и крыс с L-NAME-индуцированной ЭД. Регистрация допплерограммы проводилась в течение 3 минут восстановления кровотока с последующей оценкой количественных линейных скоростных параметров, включающих максимальную систолическую (Vs), максимальные систолическую скорость по кривой средней скорости кровотока (Vas), средняя скорость по кривой средней скорости кровотока (Vam), пульсаторный индекс (PI) и резистивный индекс (RI).

Результаты и их обсуждение. Средний прирост по показателям Vs и Vas на 3 минуте восстановления кровотока при регистрации допплерограммы у интактных крыс составил 61,23 % ($p < 0,05$) и 64,97 % ($p < 0,05$). У животных с L-NAME-индуцированной ЭД на 3 минуте восстановления кровотока при регистрации допплерограммы выявлено увеличение Vs и Vas на 14,23 % и 18,64 % соответственно. Выявлено увеличение PI на 3 минуте при регистрации допплерограммы в группе интактных крыс и крыс с L-NAME-индуцированной ЭД на 29,78 % ($p < 0,05$) и 17,97 % ($p < 0,05$) соответственно. На 3 минуте восстановления кровотока при регистрации допплерограммы в группе интактных крыс и крыс с L-NAME-индуцированной ЭД RI достоверно не изменялся.

Выводы. Таким образом, выявленные изменения могут свидетельствовать о необходимости дальнейшего сравнительного изучения окклюзионной пробы в оценке вазореактивных свойств сосудов при моделировании патологии эндотелия сосудов и изучения фармакологических эффектов лекарственных препаратов с прекондиционирующими и эндотелиотропными эффектами.

Благодарности: исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки Российской Федерации, Соглашение № 075-15-2021-1346.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-69b

Пептидные активаторы экспрессии сиртуина 1 (SIRT1): новый класс противовоспалительных препаратов

Каркищенко В. Н., Помыткин И. А., Каркищенко Н. Н.

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России», пос. Светлые Горы, Московская обл., e-mail: ipomytkin@mail.ru

Актуальность. Противовоспалительные препараты (ПВ) составляют 7 % среди всех средств, производимых мировой фармацевтической промышленностью, и подразделяются на три основных класса: нестероидные противовоспалительные

средства (НПВС), кортикостероиды (КС) и биологические противовоспалительные средства (БПС). ПВ всех классов имеют серьезные побочные эффекты, в том числе повреждение желудочно-кишечного тракта (НПВС), разнообразные метаболические нарушения (КС) и иммуносупрессию (БПС). Поэтому существует необходимость в разработке принципиально новых эффективных и безопасных противовоспалительных средств, работающих на новых принципах. Сиртуин 1 (SIRT1) — это НАД-зависимая ядерная протеиндеацетилаза, субстратами которой являются транскрипционный фактор κB (NF-κB), опосредующий продукцию провоспалительных цитокинов, и ядерный бокс-белок 1 группы высокой подвижности (HMGB1), секреция которого приводит к развитию тяжелого воспаления и цитокинового шторма. Поэтому разработка активаторов SIRT1 представляет новый многообещающий подход к созданию противовоспалительных средств.

Цель. Разработка пептидных активаторов экспрессии SIRT1 как нового класса противовоспалительных препаратов.

Материалы и методы. Экспериментальное доклиническое исследование пептидов-агонистов δ-опиоидных рецепторов (DOR) на модели острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) и цитокинового шторма у мышей, вызванного последовательным внутрилегочным введением α-галактозилкерамида и интратрахеальным введение липополисахарида (LPS) с оценкой динамики экспрессии SIRT1 и провоспалительных цитокинов интерлейкина-1β (IL-1β), интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли (TNF-α), а также уровней внеклеточного HMGB1 с оценкой уровней ацетилирования остатков лизина в сайтах ядерной локализации HMGB1 методом масс-спектрометрии. Оценка эффективности и безопасности пептида в клинических испытаниях (фазы 1 – 3) у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Результаты и их обсуждение. На экспериментальной модели обнаружено, что внутрилегочное введение пептидов-агонистов DOR обеспечивает статистически значимое многократное повышение мРНК SIRT1 в тканях легкого мышей с цитокиновым штормом и ОРДС по сравнению с контролем, что ведет к снижению продукции провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α, а также снижению секреции ацетилированного HMGB1, что в целом ведет к разрешению воспаления. Безопасность и эффективность пептида-агониста DOR при внутрилегочном введении была показана по результатам проведения 2- и 3-й фазы клинических испытаний у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19.

Выводы. Пептиды-агонисты DOR представляют собой новый класс противовоспалительных препаратов, направленных на активацию экспрессии SIRT1, что обеспечивает снижение продукции провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α, а также снижение секреции ацетилированного HMGB1 и, в целом, ведет разрешению воспаления.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-70

Фармакологическая регуляция когнитивных функций и интрацентральных отношений липосомированными ацетилхолином и инсулином

Каркищенко Н. Н., Фокин Ю. В., Люблинский С. Л.

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская обл., г.о. Красногорск, п. Светлые горы, e-mail: niknik2808@yandex.ru

Актуальность. Дефицит эффективных и безопасных средств лечения и коррекции когнитивных нарушений и нейродегенеративных заболеваний определяет необходимость поиска новых фармакологических подходов. Холинэргическая и инсулиновая сигнализации в мозге тесно связаны: ацетилхолин активирует экспрессию инсулиновых рецепторов (изоформа А) в мозге, а холинэргические нейроны экспрессируют инсулин-зависимый транспортер глюкозы GLUT4. Адресная доставка ацетилхолина и инсулина в мозг затруднена из-за наличия гематоэнцефалического барьера, в связи с чем представляется актуальной разработка различных наноформ данных веществ для осуществления таргетной фармакотерапии.

Цель. Изучение центральных механизмов липосомированных форм ацетилхолина (ЛсА) и инсулина (ЛсИ) посредством анализа поведенческих, психоэмоциональных и когнитивных параметров в доклинических исследованиях.

Материалы и методы. ЛсА и ЛсИ получены в НЦБМТ ФМБА России. Приготовлены водные растворы с 70 % фосфатидилхолином и лецитином, диспергированы до гомогенности, с постоянным контролем размера частиц 100 ± 50 нм, добавляли криопротектор и лиофилизировали. Степень включения ацетилхолина и инсулина в липосомах составила 82 % и 74 %, индекс полидисперсности — 0,19 и 0,16, соответственно.

В доклинических исследованиях принимали участие крупные (кошки) и мелкие лабораторные животные (крысы). Тестируемые препараты вводились транспалатинально в средних терапевтических дозах, эквивалентных массе тела животных, ежедневно, однократно, в течение 7 суток. Выявление интрацентральных механизмов осуществлялось посредством анализа нормированных по Фурье/Фурье электрограмм головного мозга (ЭГМ), условной реакции активного избегания (УРАИ), ультразвуковой вокализации (УЗВ), тестов «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт».

Результаты и их обсуждение. ЛсА и ЛсИ обладают однонаправленным интрацентральным действием, проявляют признаки анксиолитических средств с седативным компонентом. Недельное применение ЛсА улучшает когнитивные способности животных в 4 – 5 раз, АсИ — в 2 – 3 раза по параметрам УРАИ. В тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» ЛсА и ЛсИ проявляют седативные свойства, умеренно снижая двигательную активность и повышая длительность груминга. Тестируемые препараты повышают спектральную мощность УЗВ на 40 – 70 % в диапазоне «комфорта» и достоверно снижают её значения в диапазоне «тревоги». В γ-диапазоне (45 – 80 Гц) ЭГМ дорзального гиппокампа обнаружена активация (50 – 80 %) по показателям Фурье/Фурье преобразования при введении ЛсИ и до 150 % — при ЛсА.

Выводы. В доклинических исследованиях установлено, что ЛсА и ЛсИ проникают в головной мозг, улучшают консолидацию памяти и когнитивные функции, отражаемые высокочастотной гиппокампальной γ-ритмикой, ассоциированной с активностью вставочных нейронов и пирамидных клеток, а также остальными биомедицинскими методами. Нормированные преобразования ЭГМ, УЗВ и поведенческие тесты подтверждали анксиолитические и седативные свойства липосомированных форм ацетилхолина и инсулина.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-70a

Влияние производного пиразоло[c]пиридина ГИЖ-72 и диазепама на содержание медиаторных аминокислот при остром плавательном стрессе у мышей BALB/C и C57BL/6

Касабов К. А., Коньков В. Г., Кудряшов Н. В., Кудрин В. С.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: kirkasabov@gmail.com

Актуальность. В настоящее время накоплено большое количество данных о том, что различные виды острых стрессовых воздействий сопровождаются выраженными изменениями концентрации медиаторных аминокислот (МАК) в структурах головного мозга грызунов, могут приводить к уменьшению плотности и аффинности $ГАМК_A$-рецепторов, снижению синтеза и экзоцитоза ГАМК, изменениям противосудорожного и анксиолитического эффекта бензодиазепинов. Однако нейрохимические эффекты анксиолитических средств различной химической структуры в условиях острого плавательного стресса (ОПС) остаются слабо изученными, что делает актуальным изучение свойств этих средств в условиях данной модели на мышах с различными фенотипами эмоциональной реакции на стресс.

Цель. Изучение влияния пиразоло[C]пиридина ГИЖ-72 и диазепама на содержание медиаторных аминокислот производного у мышей с различными фенотипами эмоциональной реакции на ОПС.

Материалы и методы. Мыши инбредных линий BALB/c и C57BL/6 были разделены на две большие группы: животные первой были подвергнуты процедуре «принудительное плавание», второй — не были подвержены стрессовому воздействию. Животные каждой из этих групп были разделены на 6 подгрупп (по 8–9 животных в каждой), которым через 30 мин (3 группы) после «принудительного плавания» или без него (3 группы) за 30 минут до декапитации вводили следующие ве-

щества: (1) 0,9 %-ный изотонический раствор NaCl (контроль); (2) ГИЖ-72 (20 мг/кг, в/б); (3) диазепам (1 мг/кг, в/б). Для моделирования ОПС мышей на 10 мин помещали в пластиковые цилиндры (высотой 30 см, диаметром 10 см), которые на 20 см заполняли водой при температуре 22 °С, затем бережно высушивали и возвращали в боксы. Мышей декапитировали и извлекали на холоде (4 °С) следующие структуры мозга: префронтальную кору (ПФК), гиппокамп (ГПК), стриатум (СТР) и гипоталамус (ГПТ). Структуры мозга гомогенизировали в 0,1 моль/л растворе $HClO_4$ и центрифугировали при 10 000*g* в течение 10 мин при температуре 4 °С. Надосадочную жидкость отбирали и определяли содержание тормозных (ГАМК, глицин, таурин) и возбуждающих (аспартат, глутамат) предварительно дериватизированных МАК методом ВЭЖХ с флюоресцентной детекцией.

Результаты и их обсуждение. При отсутствии стресса под действием ГИЖ-72 наблюдалось увеличение концентрации ГАМК в ПФК у мышей линий C57BL/6 и BALB/c в 1,2 и 1,3 раза соответственно, а диазепам увеличивал концентрацию ГАМК в 1,4 раза только у мышей линий BALB/c. Через 1 ч после ОПС наблюдались значимые изменения в содержании МАК в структурах мозга обеих линий мышей по сравнению с контролем, не подвергавшемуся ОПС. Так, в ПФК мышей BALB/c и C57BL/6 снижалась концентрация ГАМК в 2,0 и 1,7 раз соответственно, однако, под действием ГИЖ-72 восстанавливалась до уровней контрольной группы. Диазепам не увеличивал концентрацию ГАМК по сравнению с контролем, подвергавшимся ОПС. В ГПК мышей C57BL/6 после ОПС происходило снижение концентрации ГАМК в 1,5 раз по сравнению с контролем, а диазепам восстанавливал уровень ГАМК. У мышей BALB/c уровень глутамата в ГПК повышался 1,7 раз, в группе, получавшей ГИЖ-72, отмечено повышение только в 1,2 раза, диазепам не оказывал влияния. В ГПТ мышей C57BL/6 после ОПС обнаружено повышение аспартата в 1,9 относительно контрольной группы, не подвергавшейся ОПС. В тоже время ГИЖ-72 и диазепам после ОПС снижали концентрацию аспартата в 1,2 и 1,3 раза. В СТР значимых изменений концентраций МАК не отмечено.

Выволы. Таким образом, анксиолитические свойства ГИЖ-72, проявляющиеся на фоне ОПС, выражаются в увеличении концентрации тормозных МАК и снижении концентрации возбуждающих МАК в различных структурах головного мозга как у мышей линий BALB/c, так и C57BL/6.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-71

Перепрофилирование лекарственных препаратов для лечения психических расстройств

Касьянов Е. Д., Пинахина Д. В., Незнанов Н. Г., Мазо Г. Э.

ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, e-mail: i@kasyan.ru

Актуальность. Сложность природы психических расстройств, многофакторность их этиологии и несовершенство диагностических подходов затрудняют разработку новых лекарственных препаратов. Из-за высоких рисков, коммерческие фармакологические компании снижают усилия в этом направлении: из 101 новых лекарств, одобренных FDA в 2019 – 2020, только 2 предназначены для лечения психических расстройств. Альтернативой конвенциональной разработке лекарств является их перепрофилирование — поиск новых показаний для лекарственных препаратов, ранее разработанных для лечения других заболеваний. Данный подход демонстрирует более высокую частоту успешных случаев (30 % против 10 % при разработке *de novo*), более низкие затраты в процессе оценки эффективности и более короткие сроки перехода в клиническую практику (1 – 3.5 года против 4 – 9 для разработки *de novo*).

Цель. Проанализировать на основе литературных источников препараты с историей перепрофилирования в психиатрии, их первоначальную область применения и новые показания.

Материалы и методы. Были проанализированы опубликованные оригинальные исследования в MEDLINE и PubMed Central, а также база данных фармакологических агентов DrugBank, в которых приводилась информацию по перепрофилированию препаратов в области психиатрии. Изучены публикации (оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы), опубликованные до 2022 года. Анализ данных проводился в 2022 и 2023 годах. Для данного исследования не требовалось одобрения этического комитета, поскольку оно представляло собой анализ уже опубликованных исследований.

Результаты и их обсуждение. Мы изучили 96 препаратов с историей перепрофилирования (n = 124), которые уже были одобрены для лечения различных психических расстройств или только находятся в процессе клинических испытаний. Первоначальная терапевтическая область большинства случаев перепрофилирования (в порядке уменьшения): заболевания центральной нервной системы (ЦНС) 51,6 % (n = 64), сердечно-сосудистые заболевания 12,9 % (n = 16), эндокринные, метаболические и генетические заболевания 9,7 % (n = 12), заболевания дыхательной системы 8,1 % (n = 10), дефицит питательных веществ 6,5 % (n = 8). Первоначальные показания препаратов, за исключением психических расстройств: эпилепсия 12,1 % (n = 15), дефицит питательных веществ 6,5 % (n = 8), гипертония 6,5 % (n = 8), сахарный диабет 4,8 % (n = 6) и гипотиреоз 3,2 % (n = 4). В психиатрии наиболее часто перепрофилировались препараты, разработанные для шизофрении 15,3 % (n = 19) и депрессии 10,5 % (n = 13). Новые показания препараты чаще всего получали для следующих нозологий: биполярное расстройство 24,4 % (n = 30), болезнь Альцгеймера 9,7 % (n = 12), депрессия 7,3 % (n = 9), зависимость от алкоголя 5,7 % (n = 7) и шизофрения 5,7 % (n = 7).

Выводы. В данном обзоре приведены примеры успешных случаев перепрофилирования препаратов, что способствовало формированию лекарственного пула для эффективной терапии психических расстройств. В целом, в последние годы наблюдается активизация исследований в области перепрофилирования лекарственных препаратов, что многом связано с накоплением мультимодальных омиксных данных по заболеваниям и лекарствам, а также созданием платформ обмена информацией для потенциальных молекул-мишеней. Поиск нового терапевтического применения ранее синтезированных молекул представляет особую ценность в направлениях, где эффективность терапии остаётся низкой (психические и неврологические расстройства, онкология, орфанные заболевания). В будущих исследованиях особый фокус необходимо сделать на *in silico* методы, которые могут использоваться для перепрофилирования лекарственных препаратов.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-71a

Возможность применения протамина сульфата для моделирования сахарного диабета 2 типа

Качалов К. С., Соломина А. С., Родина А. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: kkachalov@mail.ru

Актуальность. Сахарный диабет 2 типа (СД2) ассоциируется с высоким риском многочисленных осложнений со стороны эндокринной, сердечно-сосудистой, выделительной и других систем организма, и влечет за собой крайне неблагоприятные медико-социальные последствия. В числе ключевых патогенетических компонентов при СД2 — окислительный стресс, возникающий на фоне гипергликемии и сопровождающийся формированием активных форм кислорода, повреждающих ДНК. Это позволяет рассматривать повреждения ДНК как важный патогномоничный признак сахарного диабета, который следует к воспроизведению при экспериментальном моделировании сахарного диабета.

Одним из возможных диабетогенов является протамина сульфат (ПС), который согласно литературе, связывает эндогенный гепарин, вследствие чего развивается резистентность по отношению к гипогликемическому действию эндогенного и экзогенного инсулина. Однако сегодня имеется крайне ограниченный опыт использования этого диабетогена и отсутствие оценок поврежденности ДНК при его экспериментальном применении (Ульянов А. М., Тарасов Ю. А. 2000; Склярова Е. И., и соавторы. 2018).

Цель. Определение пригодности протамин-сульфата для моделирования гипергликемии при СД2 с оценкой повреждений ДНК на мышах разных линий.

Материалы и методы. Исследование выполнено на мышах линий C57BL/6 (n = 12) и CBA/lac (n = 12). Животным ежедневно многократно внутрибрюшинно вводили протамин-сульфат (Sigma-Aldrich, USA) 2 раза в день в течение 3 недель, в дозе 0,2 мг на 20 г массы тела в объёме 0,5 мл 0,9 %

NaCl. Животным контрольной группы вводили 0,9 % NaCl в эквивалентном объеме. Спустя три недели измеряли концентрацию глюкозы в крови глюкометром One Touch Select Plus и уровень ДНК повреждений в крови, мозге, печени и почках методом ДНК-комет в щелочной версии.

Результаты и их обсуждение. У мышей линии C57BL/6 при введении ПС концентрация глюкозы в крови спустя 3 недели составила 6,8 ммоль/л, что превышало показатель контрольной группы, который составил 5,5 ммоль/л, однако эти результаты не имели статистической значимости. У мышей линии CBA/lac было зафиксировано увеличение уровня глюкозы в крови до 8,7 ммоль/л против 6,0 у контрольной группы, но и в этом случае результаты не были статистически достоверны. Таким образом, ПС незначительно увеличивал уровень глюкозы в крови у мышей двух разных линий, однако заявленной в ранее проведенных независимых работах, выполненных на крысах (Ульянов А. М., Тарасов Ю. А. 2000; Склярова Е. И., и соавторы. 2018), гипергликемии 13 ммоль/л достигнуто не было.

Уровень ДНК-повреждений в крови, мозге, печени и почках мышей линии CBA/lac и C67BL/6B при многократном ежедневном трехнедельном введении ПС был сопоставим с показателями контрольной группы.

Выводы. Полученные результаты позволяют заключить, что многократное внутрибрюшинное введение ПС на протяжении трех недель, не вызывает достоверного повышения уровня глюкозы в крови и ДНК-повреждений в крови, мозге, печени и почках мышей линии CBA/lac и C57Bl/6. Следовательно, ПС не демонстрирует ранее заявленных диабетогенных свойств в экспериментах на мышах.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-72

Поиск перспективных стимуляторов работоспособности в ряду производных этаноламина, бутандиовой и трансбутеновой кислот

Ким А. Е.[1], Ганапольский В. П.[1,2], Шустов Е. Б.[3], Болотова В. Ц.[4]

[1]*Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург*
[2]*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург*
[3]*Научно-клинический центр токсикологии им. С. Н. Голикова ФМБА России, г. Санкт-Петербург*
[4]*Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет МЗ РФ, г. Санкт-Петербург*

Актуальность. При разработке новых лекарственных средств с антиастеническим действием, важным является изучение их влияния на физическую работоспосбность.

В связи с этим **целью** работы явился скрининг 20 новых соединений — производных диметил- и диэтилэтаноламина, бутандиовой и трансбутеновой кислот в тестах физической работоспособности для при однократном введении.

Материалы и методы. Исследуемые соединения, катионная часть молекул соединений была представлена бутандиовым или трансбутеновым эфиром диметил- или диэтилэтаноламина, а анионная — солями кислот цикла Кребса (янтарной, яблочной, альфа-кетоглутаровой, фумаровой), вводились животным однократно внутрижелудочно в виде водных растворов в дозах 10, 25, 50 и 100 мг/кг, что позволило не только выявить возможный эффект, но и установить оптимальную дозу соединения. Для оценки физической работоспособности использовался плавательный нагрузочный тест с грузом 7,5 % от массы тела в воде термокомфортной температуры, а для оценки влияния на процессы утомления — тест челночного плавания.

Результаты и их обсуждение. Среди изучаемых производных эфиров аминоэтанолов к дальнейшему изучению фармакологической активности могут быть допущены следующие соединения: из группы бутандиовых эфиров диметиламиноэтанола — янтарная, фумаровая и DL-яблочная соль; из группы трансбутеновых эфиров диметиламиноэтанола — фумаровая соль и основание; из группы бутандиовых эфиров диэтиламиноэтанола — фумаровая соль, из группы трансбутеновых эфиров диэтиламиноэтанола — янтарная и кетоглутаровая соли. Для указанных соединений в оптимальных дозах (50 – 75 мг/кг) выявлено умеренное психоактивирующее действие, сопоставимое или превышающее активность референсного ноотропного препарата аминоэтального ряда — нооклерила. В тесте челночного плавания мышей более выраженное влияние оказывала фумаровая соль бутандиового эфира диметиламиноэтанола, которая в дозе 50 мг/кг достоверно ($p < 0{,}01$) на 17 % увеличивала максимальную скорость плавания, в 2,5 раза — время удержания высокой работоспособности, на 40 % — объем выполненной работы, на 31 % — время работы до отказа, на 20 % снижала показатель утомляемости животных.

В исследованиях на крысах изучалась зависимость «Доза-эффект» для фумаровой соли бутандиового эфира диметиламиноэтанола. Соединение вводилось животным за 1 час до начала тестирования работоспособности (тест челночного плавания) в разовой дозе 10, 50, 100, 150, 200 и 250 мг/кг. Выносливость животных составила 204, 231, 231, 242, 269 и 396 % от контроля соответственно. Объем выполненной работы составил 159, 309, 387, 409, 429 и 421 % от контроля соответственно. Утомляемость животных закономерно снижалась и составляла 57, 48, 47, 45, 42 и 30 % от контроля соответственно. Графический анализ эргограмм результатов теста показал, что кривые для доз 10 – 200 мг/кг демонстрирует близкое выраженное влияние на работоспособность, а при дозе 250 мг/кг существенно отличается от них более заметным влиянием на выносливость животных.

Выводы. Исследуемые производные аминоэтанола проявляли положительное влияние на физическую работоспособность животных в плавательных тестах. Оптимальные дозы: 50 – 75 мг/кг. Активность дозы 250 мг/кг существенно отличается от других доз, что может означать наличие дополнительного механизма действия препарата, например — субстратного.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-72a

Влияние мексидола и гипербарической оксигенации на некоторые эндокринные механизмы течения хронических форм невротических расстройств

Кирюхина С. В., Бочкарева Н. В., Лабунский Д. А., Кургаев Н. И., Подсеваткин В. Г.

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск, e-mail: krsv55@mail.ru

Актуальность. Высокая распространенность и недостаточная удовлетворённость терапией при хронических формах невротических расстройств, а также возникающие стресс-обусловленные гипоксические, антиоксидантные и нейроэндокринные нарушения, обуславливают важность поиска безопасных и эффективных способов фармакологического воздействия при данной патологии.

Цель. Исследовать клиническую эффективность мексидола и гипербарической оксигенации в комплексном лечении хронических форм невротических расстройств; изучить динамику показателей эндокринного статуса при разных способах терапии.

Материалы и методы. Проведено простое рандомизированное сравнительное в параллельных группах исследование с участием 80 пациентов (61 женщина и 19 мужчин), средний возраст 43,4 + 2,3 лет. Критерием включения в наблюдение являлось наличие невротического расстройства длительностью 5 лет и более, соответствующего критериям МКБ 10 (F62.1 — стойкое изменение личности после психического заболевания). Критерии исключения — длительный предшествующий прием психотропных препаратов, клаустрофобия, острые и обострения хронических соматических заболеваний, непереносимость исследуемых лекарственных препаратов, отсутствие связи резвившегося расстройства с психотравмой. Оценку эндокринного статуса осуществляли по плазменным концентрациям гормонов гипофиза (пролактин), щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин), надпочечников (кортизол).

Результаты и их обсуждение. В первой группе ($n = 40$) при лечении традиционными методами: сульпирид — 100 мг в/м первые 15 дней, затем 200 мг внутрь 2 раза в день до 30 дней, антидепрессант пароксетин — 40 мг в сутки однократно утром в течение 30 дней и анксиолитик диазепам 10 мг в/м в день 30 дней — наблюдалось повышение гормона стресс-реализующей системы кортизола на всех сроках лечения, к 30 дню терапии в группе мужчин он составил 531,3 + 32,8 нмоль/л, в группе женщин — 432,3 + 31,8 нмоль/л, усиливалась гиперпролактинемия, выявленная при поступлении в стационар:

в группе мужчин — 1409,2 + 208,8 мМЕ/мл, в группе женщин — 1187,5 + 269,7 мМЕ/мл. Данные изменения сочетались с высокими значениями общего тироксина и трийодтиронина.

Во второй группе пациентов (n = 40), в лечении которых наряду с сульпиридом, пароксетином и диазепамом, используемым в дозах, аналогичных первой группе наблюдения, вводили мексидол по 200 мг (4 мл 5 % раствора) внутривенно капельно на 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в течение первых 20 дней, затем по 375 мг внутрь в таблетках в три приема до 30 дней. Одновременно использовали гипербарическую оксигенацию при избыточном давлении 0,8 – 1,0 атмосфера, с периодом изопрессии 40 мин. один раз в день первые 20 дней. В данной группе концентрация кортизола на фоне лечения у женщин снизилась до уровня группы доноров и составила 362,6 + 25,2 нмоль/л, у мужчин до 452,6 + 23,2 нмоль/л. Количество пролактина у женщин оставалось повышенным, у мужчин к 30 дню лечения не превышало нормальных величин. Редукция основных психопатологических расстройств была также более выражена при применении комплексной терапии во второй группе наблюдения.

Выводы. Сочетание средств, воздействующих на основные звенья патогенеза хронических форм невротических расстройств — тканевую гипоксию, дисбаланс эндокринных показателей крови, антиоксидантную защиту — позволяет повысить эффективность терапии, снизить выраженность нежелательного действия сульпирида, диазепама и пароксетина в отношении эндокринных реакций.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-73

Влияние гумата натрия из торфа на фагоцитарную активность крови мышей индуцированных Sp 2/0 Ag14 миеломой

Китапова Р. Р., Назмиева К. А.

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия, e-mail: ismatovarr@gmail.com

Актуальность. В последние годы ученых привлекает терапия злокачественных опухолей путем воздействия на иммунную систему организма.

Цель. Оценить влияние гумата натрия из торфа низинного, древесно-травяного Томской области на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови мышей BALB/c с индуцированной миеломой Sp 2/0 Ag14.

Материалы и методы. Эксперимент проводили на линейных белых мышах BALB/c, самцах массой 25–28 г. (n = 120). Моделирование индуцированной миеломы проводили путем однократного внутрибрюшинного введения клеток мышиной миеломы Sp 2/0 Ag14 в количестве 106 клеток на мышь. Раствор гумата натрия вводили в концентрации 10 – 2 моль/л с помощью желудочного зонда по 0,18 – 0,2 мл раствора на мышь, в зависимости от веса животного. Мыши контрольных групп получали дистиллированную воду в том же объеме. Курс лечения — 3 недели, забор крови проводили на 23-й день после начала. Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли по показателям поглотительной активности: фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), интегральный фагоцитарный индекс (ИФИ) — и показателям метаболической активности, которую оценивали по НСТ-тесту: спонтанному (сп НСТ) и стимулированному латексом (ст НСТ), а также по спонтанному и стимулированному среднему цитохимическому коэффициенту (сп СЦК, ст СЦК) и индексу стимуляции (ИС). ФЧ определяли с помощью иммерсионной микроскопии по среднему числу частиц латекса в клетке в мазках крови, приготовленных путем смешивания в соотношении 3:1 с латексом (ПанЭко, РФ), фиксирования смесью Никифорова и окрашивания 1 %-ным метиленовым синим, ФИ — по проценту нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, ИФИ — по формуле: ИФИ = (ФИ·ФЧ)/100 (%).

Результаты и их обсуждение. Результаты наших исследований показали, что в крови мышей с индуцированной миеломой без лечения наблюдалось снижение поглотительной активности нейтрофилов по сравнению с контрольной группой интактных животных. Показатели поглотительной активности снижались следующим образом: ФЧ — на 53,2 %, ФИ — на 52,5 %, ИФИ — на 58,2 %. Показатели метаболической активности снижались: сп НСТ и ст НСТ — на 40,5 % и 60,3 %; сп СЦК и ст СЦК — на 41,8 % и 65,6 %; ИС — на 29 % (p < 0,05). В группе сравнения- циклофосфамид, снижение показателей как поглотительной активности нейтрофилов: ФЧ — на 42,8 %, ФИ — на 56,5 %, ИФИ — на 70,1 %, так и метаболической активности: сп НСТ и ст НСТ — на 37,2 % и 46,0 %; сп СЦК и ст СЦК — на 27,4 % и 50,1 %; ИС — на 23 % (p < 0,05). По сравнению с группой без лечения поглотительная активность тоже несколько снижалась, особенно ИФИ — на 10,5 %, а метаболическая активность, напротив, повышалась: ст НСТ — на 16,5 %, сп СЦК и ст СЦК — на 14,3 % (p < 0,05). После применения гумата натрия наблюдалось увеличение показателей поглотительной активности, ФЧ увеличивался на 32,1 %, ИФИ — на 14,4 % (p < 0,05). Полученные нами результаты показали, что под действием гумаита натрия происходит увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов. Корреляция между этим фактором и снижением прогрессирования индуцированной миеломы позволяет сделать предположение о механизме противоопухолевого действия путем инициации апоптоза.

Выводы. Таким образом, гумат натрия из торфа низинного, древесно-травяного Томской области может быть использован в качестве потенциального противоопухолевого лекарственного средства, способного ускорить иммунную реакцию организма и повысить функциональную активность фагоцитирующих клеток. Это открывает новые перспективы для исследований в области иммунотерапии злокачественных опухолей.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-73a

Синдром дефицита внимания: моделирование, фармакология, механизм действия ноотропов

Ковалёв Г. И., Салимов Р. М., Сухорукова Н. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: kovalev@academpharm.ru

Актуальность. Синдром дефицита внимания (СДВ) включает отвлекаемость, неспособность к длительному фокусированию на объекте или процессе, частые переключения внимания и снижение рабочей памяти. В сочетании с импульсивностью и/или гиперактивностью, описанные проявления усложняют социальную жизнь пациентов, выполнение рабочих и личных задач. Проявляясь впервые в дошкольном возрасте (в России — от 15 до 28 %), при отсутствии необходимой диагностики и лечения СДВ может наблюдаться далее у подростков и взрослых. Помимо существования заболевания и его подтипов как самостоятельной нозологической единицы (МКБ-10, DSM-V), СДВ нередко сопутствует таким коморбидным расстройствам как тревожность, депрессия, агрессивность, девиантное поведение. Наблюдаемые при нём поведенческие отклонения связывают с незрелостью корковых структур мозга, регулирующих функции нижележащих отделов. На молекулярном уровне проявления СДВ обусловлены особенностями функционирования генов, кодирующих компоненты нейромедиаторных систем (в первую очередь катехоламинов), что подтверждается применением в фармакотерапии СДВ психостимуляторов и ингибиторов обратного захвата катехоламинов — амфетаминов, метилфенидата, атомоксетина. Несмотря на доказанную клиническую эффективность при СДВ-Г, их длительное использование сопряжено с выраженными побочными эффектами. В связи с этим поиск препаратов, сочетающих в своем профиле воздействие на механизмы формирования патологии внимания, избирательность и безопасность, является актуальной научной задачей. В клиниках РФ находят применение отдельные ноотропные препараты.

Цель. Валидация новой трансляционной модели синдрома дефицита внимания, а также изучение поведенческих эффектов и рецепторных механизмов действия ноотропных препаратов различных групп (рацетамы, производные ГАМК, производные адамантана, пептиды, вещества с цереброваскулярной активностью) при экспериментальной коррекции данной патологии у аутбредных мышей CD-1.

Материалы и методы. В Лаборатории радиоизотопных методов исследования разработан и внедрен в исследовательскую практику тест «закрытый обогащённый крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ), являющийся неинвазивным методом оценки психотропной активности фармакологических препаратов в выбранном режиме введения.

Результаты и их обсуждение. Первичное тестирование нативных мышей в ЗОКЛ выявило существование двух фено-

типов, отличающихся по уровню внимания к новым объектам в отсеках лабиринта: с высоким (60 – 70 % популяции) и низким (30 – 40 %) индексами внимания. Префронтальная кора последних характеризовалась большей (+25 %) плотностью (Вмах, фмоль/мг белка) D2-рецепторов, но меньшей — ГАМК$_B$- и mGluII-рецепторов (–34 % и –18 %, соотв.), а также увеличением метаболического оборота дофамина.

В результате 6-кратного введения избирательное улучшение индекса внимания вызывали атомоксетин (А, препарат сравнения; 3 мг/кг), пирацетам (П; 200), ГИЖ-290 (3), пантогам (ПГ; 100), пантогам актив (ПА; 200), фенибут (Ф; 70), семакс (С; 0,6). Эти эффекты сопровождались нормализацией Вмах для D2R (кроме П), ГАМК$_B$R (кроме А и С), mGluR (кроме А, П, С). Препараты П, ПГ, Ф и вещество с противосудорожной активностью ГИЖ-290 избирательно восстанавливали оборот дофамина у фенотипа с низким уровнем внимания.

Выводы. (1) Предложенная неинвазивная модель СДВ соответствует трем критериям трансляционности по Wickens, et al. (2011) — face validity, construct validity и predictive validity. (2) Ноотропные препараты П, ПГ, Ф, С и ГИЖ-290 избирательно повышают индекс внимания у фенотипа с дефицитом внимания.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-74

Возможность применения принципов ARRIVE на этапе планирования доклинического исследования

Ковалева М. А., Даниловская Д. Д.

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Ленинградская область,
e-mail: kovaleva.ma@doclinika.ru

Для повышения надежности доклинических исследований, а именно для улучшения их воспроизводимости и трансляционности создаются различные рекомендации, позволяющие снижать или исключать систематические ошибки, в полной мере раскрывать контекст конкретного эксперимента и способствующие реализации принципов гуманного обращения с лабораторными животными. К ним можно отнести руководство ARRIVE guidlines (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments; исследования на животных: отчетность об экспериментах *in vivo*), которое впервые было опубликовано в 2010 году. Первоначально руководство ARRIVE рассматривалось как чек-лист, предназначенный для авторов статей, рецензентов и представителей редакционных коллегий журналов, с целью повышения качества рукописей, что должно было повысить воспроизводимость доклинических исследований. В дальнейшем перечень контрольных вопросов многократно обсуждался научным сообществом, тестировался в различных испытательных центрах и к 2020 году был существенно расширен и опубликован ARRIVE 2.0. Следует отметить, что руководство применимо ко всем исследованиям с использованием живых организмов (лабораторных животных) — млекопитающих, рыб, а также *Drosophila* и *Caenorhabditis elegans*. Сегодня руководство ARRIVE 2.0 — контрольный список, состоящий из 21 вопроса и разделенный на 2 раздела. Перечень «Минимальные требования» (Essential 10, вопросы 1 – 10) предъявляет требования к предоставлению информации в отчете, без которой эксперт не может с уверенностью оценить достоверность представленных результатов. Он включает подробную информацию о дизайне исследования, размере выборки, мерах по уменьшению субъективной систематической ошибки, показателях результатов, статистических методах, животных, экспериментальных процедурах и результатах. «Рекомендуемые требования» (Recommended Set, вопросы 11 – 21) добавляют контекст описываемому исследованию и включают этическое заявление, заявление о заинтересованности сторон, доступ к данным, а также более подробную информацию о методологии разведения и содержания животных, об уходе и о мониторинге. Пункты, касающиеся реферата, предпосылок и целей исследования, интерпретации и обобщения результатов, описывают, какую именно информацию следует включать в повествовательные части отчета. Несмотря на то, что руководство ARRIVE 2.0 не получило широкого применения в отечественных испытательных центрах, принципиально каждый (или почти каждый) его пункт рассматривается исследователями на этапе обоснования и планирования доклинического исследования. Информация, отражающая требования, как правило, изложена в стандартных операционных процедурах (СОПах) испытательного центра и уже до начала экспериментального этапа позволяет быть уверенным, что все процедуры в организации описаны, и созданы условия для их выполнения.

Несмотря на то, что ARRIVE 2.0 может стать реальным инструментом для повышения надежности доклинических исследований уже на этапе планирования, следует помнить, что внедрение данного руководства должно быть осознанным. Имеющийся перечень контрольных вопросов должен рассматриваться как один из возможных вариантов. При необходимости объем информации по каждому пункту может варьировать, это связано с особенностью исследования, поставленными целями, объектом исследования и используемой тест-системой. Требуется детальный анализ каждого пункта для определения, в каком объеме они должны быть внедрены, для достижения научных целей конкретного испытательного центра.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-74a

Коричник китайский — перспективное сырье для создания нового антидиабетического средства

Коваленко И. В., Бережнова Т. А., Харина В. И., Ульянов И. А.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж,
e-mail: kovalenkoirin@gmail.com

Актуальность. Сахарный диабет является распространенным заболеванием во всем мире, ежегодно от гипергликемии погибает более миллиона человек. Поэтому проблема поиска новых антидиабетических средств остаётся важной задачей медицины.

На кафедре фармакологии ВГМУ им. Н. Н. Бурденко ведутся исследования по поиску перспективных природных источников на предмет сахароснижающей активности, один из таких источников — коричник (кассия) китайский.

Целью исследования является изучения гипогликемических свойств отвара коричника китайского с целью создания антидиабетического препарата для профилактики и комплексного лечения сахарного диабета II типа.

Материалы и методы. Исследования проводились на 50 лабораторных крысах линии Wistar и 10 лабораторных белых кроликов. Исследование проводилось в несколько этапов: постановка глюкозотолерантного теста на крысах и моделирование стероидного сахарного диабета крысам и кроликам. В контрольных группах использовали изотонический раствор натрия хлорида, в опытных отвар коры коричника китайского и настой травы козлятника лекарственного в качестве сравнения. Измерение уровня глюкозы в крови проводилось с помощью глюкометра.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе 30 лабораторным крысам-самцам проводили глюкозотолерантный тест. Внутрижелудочное введение исследуемых галеновых препаратов перед постановкой глюкозотолерантного теста показало значимое снижение уровня глюкозы в крови крыс по сравнению с группой контроля на 17 % в группе животных, получавшим настой козлятника и на 16 % в группе животных, получавших отвар коричника. На втором этапе исследования лабораторным крысам моделировали стероидный диабет. При ежедневном внутрижелудочном введении настоя травы козлятника и отвара коры коричника китайского на фоне стероидного диабета, показатели уровня глюкозы в крови животных в опытных группы были статистически значимо ниже на 19,2 % и 28,8 % соответственно по сравнению с группой контроля. На третьем этапе повторили исследование 2го этапа на лабораторных белых кроликах. Результаты подтвердили эффективность гипогликемического действия отвара коры коричника китайского, в настоящее время проводиться гистологическое исследование поджелудочной железы испытуемых животных.

Выводы. Проведенная серия экспериментов подтверждает перспективность использования коры коричника китайского в качестве лекарственного сырья для создания нового гипогликемического препарата.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-75

Влияние производных 5-оксипиримидина на опухолеобразование и содержание цитокинов в сыворотках крови у мышей с карциномой легкого Lewis и рака шейки матки РШМ-5

Коваленко Л. П., Журиков Р. В., Никитин С. В., Зайнуллина Л. Ф.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, Россия, e-mail: kovalenko.larisa@mail.ru

Актуальность. Согласно данным литературы, наличие провоспалительных и проонкогенных Th2 интерлейкинов в сыворотках крови онкобольных коррелирует с прогрессированием заболевания, метастазированием и неблагоприятным прогнозом для общей выживаемости. В связи с этим очевидна необходимость поиска лекарственных средств, направленных на коррекцию баланса Th1/Th2 хелперных лимфоцитов и цитокинов.

Цель. Целью настоящей работы является оценка противоопухолевой активности производных 5-оксипиримидина и определение содержание цитокинов в сыворотках крови самцов мышей линии C57BL/6 с карциномой легкого Lewis и самок мышей линии CBA с раком шейки матки РШМ-5.

Материалы и методы. На самцах мышей линии C57BL/6 с карциномой легкого Lewis (LLC) исследовано влияние 8-ми дневного введения СНК-411(2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина) в дозах 25 и 50 мг/кг и СНК-578 (хлоргидрат 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина) в дозах 10 и 25 мг/кг на рост опухоли, а также на метастазирование после удаления первичного опухолевого узла и содержание цитокинов в сыворотках крови мышей-опухоленосителей. На самках мышей линии CBA с РШМ-5, при введении СНК-411 в дозе 25 мг/кг и СНК-578 в дозе 10 мг/кг с 2 по 15 дни развития РШМ-5, изучено их влияние на опухолеобразование и содержание цитокинов в сыворотках крови. Влияние 8-и дневного введения производных 5-оксипиримидина на концентрацию цитокинов IL-1α, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17, IFN-γ, GM-CSF, TNF-α в сыворотках крови мышей с LLC и РШМ-5 изучали на проточном цитометре BD FACSCanto II («BD Biosciences», США) методом мультиплексного определения флуоресцентных частиц Mouse Th1/Th210plex Kit, согласно протоколу производителя. Результаты обрабатывали в программе FlowCytoMix Pro 2.2.1 и выражали в пг/мл.

Результаты и обсуждение. После курсового введения СНК-411 выявлено значимое ингибирование роста LLC в 2,2 раза и выраженное подавление содержания IL-4 в 4 раза, IL-6 в 2,7 раза в сыворотках крови мышей C57BL/6 по сравнению с контрольными животными-опухоленосителями. После удаления первичного опухолевого узла LLC, 8-ми дневное введение СНК-411 и СНК-578 вызывало значимое подавление метастазирования, индекс ингибирования метастазирования (ИИМ) составил 53,3 %. Курсовое введение производных 5-оксипиримидина полностью подавляло содержание проонкогенных Th2 цитокинов IL-4 и IL-6 и значимо подавляло уровень IL-5, но не подавляло уровень Th1 цитокина IFN-γ.

При двухнедельном введении самкам мышей линии CBA с РШМ-5 СНК-411в дозе 25 мг/кг торможение роста опухоли (ТРО) составило 46,3 %. Введение СНК-578 в дозе 10 мг/кг в 7,4 раза снижало рост массы опухоли (ТРО — 86,5 %). Введение СНК-411 и СНК-578 значимо подавляло концентрации цитокинов IL-10 и IL-17A. Введение СНК-578 подавляло содержание IL-6, IL-10 и IL-17A, концентрация IFN γ во всех опытных группах оставалась повышенной по сравнению с интактным контролем.

Выводы. Таким образом, производные5-оксипиримидина вызывали торможение роста опухоли, подавляли метастазирование и концентрацию проонкогенных Th2-цитокинов IL-4, IL-5 и IL-6 в сыворотках крови мышей с LLC, а также IL-6, IL-10 и IL-17A в сыворотках крови мышей с РШМ-5, не снижая уровень Th1-цитокина IFN-γ, что указывает на перспективность их дальнейшей разработки в качестве противоопухолевых средств.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-75a

Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе кардиопротективной активности N^1–(2,3,4-триметоксибензил)-N^2–{2-[(2, 3, 4-триметокси бензил)амино]этил}-1,2-этандиамина

Кожевникова Л. М.[2], Барчуков В. В.[1], Цорин И. Б.[1], Вититнова М. Б.[1], Суханова И. Ф.[2], Ионова Е. О.[1], Крыжановский С. А.[1]

[1]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: barchukov.pharm@yandex.ru*

[2]*ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», г. Москва, e-mail: lubovmih@yandex.ru*

Актуальность. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является прогностически наиболее тяжелым осложнением большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы. Примерно половина больных ХСН умирает в течение первых 4-х лет с момента постановки диагноза несмотря на внедрение в медицинскую практику современных, наиболее эффективных лекарственных средств: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, β-блокаторов, антагонистов альдостерона, антагонистов рецепторов альдостерона и т.д., что, естественно, делает актуальным поиск новых препаратов для лечения этой патологии.

Цель. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе кардиопротективного действия N^1–(2,3,4-триметоксибензил)-N^2–{2-[(2, 3, 4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина (шифр АЛМ-802).

Материалы и методы. Опыты проводили на разработанной нами трансляционной модели постинфарктной ХСН, которая формируется через 90 дней после воспроизведения переднего трансмурального инфаркта миокарда (ТИМ). О наличии ХСН и кардиопротективного действия соединения АЛМ-802 судили по результатам эхокардиографических исследований (ЭхоКГ), которые выполняли в одномерном М- и двухмерном В-модальных режимах. Методом ПЦР в реальном времени определяли уровень экспрессии мРНК генов β_1- и β_2-адренорецепторов (β_1AR, β_2AR), рианодиновых рецепторов 2 типа (RyR2), инозитол-1,4,5-трифосфатных рецепторов 2 типа (IP3R2) и регуляторного белка Epac1. Животные (беспородные крысы-самцы начальной массой 180 – 200 г) были рандомизированы на 3 группы: 1 (n = 10) — ложнооперированные, 2 (n = 6) — контроль ХСН и 3 (n = 7) — ХСН + соединение АЛМ-802. В группе 3 АЛМ-802 (в/в, 2 мг/кг, в 0,2 – 0,3 мл апирогенной воды для инъекций), а в контрольных сериях (группы 1 и 2) апирогенную воду для инъекций вводили в/б, начиная с 90-го дня от момента перевязки коронарной артерии, ежедневно в течение 28 дней. Статистическую обработку результатов проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений.

Результаты и их обсуждение. Согласно данным ЭхоКГ, у крыс 2 и 3 групп к 90-му дню после операции развивается ХСН, о чем свидетельствует значимое увеличение полости левого желудочка (ЛЖ) и уменьшение фракции выброса (ФВ) с 82,7 ± 0,9 % до 55,5 ± 3,2 % (p < 0,0001). За последующие 4 недели у крыс 2 группы отмечено дальнейшее прогрессирование ХСН, тогда как у животных, получавших соединение АЛМ-802 (группа 3), отмечено уменьшение полости ЛЖ и значимое увеличение ФВ (p = 0,038). В биоптатах ткани ЛЖ крыс 2 группы отмечено снижение уровня экспрессии генов β_1- и β_2-ARS, тогда как курсовая терапия соединением АЛМ-802 крыс с ХСН приводит к восстановлению пулов β_1- и β_2-AR_S (p = 0,00001 и p = 0,01, соответственно). Помимо этого, у крыс, получавших соединение АЛМ-802, отмечено восстановление по сравнению с контролем уровня экспрессии генов RyR2 (p = 0,008) и IP3R2 (p = 0,004), а также выраженная тенденция к восстановлению экспрессии Epac1.

Выводы. Таким образом, соединение АЛМ-802 в условиях сформировавшейся ХСН способствует восстановлению пула β_1- и β_2-адренорецепторов и связанных с ними внутриклеточных рецепторных каналов и регуляторных белков (RyR2, IP3R2 и Epac1), что создает предпосылку к восстановлению гомеостаза Ca^{2+} и уменьшению степени ремоделирования левого желудочка сердца, что минимизирует риск нарушений сердечного ритма и снижает тяжесть течения ХСН.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-76

Влияние композиции Содерм®-Форте и новой инъекционной формы Рексода® на течение экспериментального пародонтита у крыс

Козленко В. А.[1], Целуйко К. В.[2], Задорожний А. В.[2], Попков В. Л.[1], Славинский А. А.[1], Бабичев С. А.[1], Глечян Т. Р.[1]

[1]*Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Краснодар, e-mail: Lera_kozlik2000@mail.ru*
[2]*Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, e-mail: kristim444vs@yandex.ru*

Актуальность. Недостаточная эффективность применения традиционной медикаментозной терапии при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, а также высокая социальная значимость этой проблемы определяют необходимость поиска новых лекарственных средств и их композиций, направленных на её решение.

Цель работы. Повысить эффективность комплексного лечения пародонтита с применением геля Содерм®-Форте и новой инъекционной формы Рексода®.

Материалы и методы. Опыты проведены на 50 крысах-самцах линии Wistar. Экспериментальный пародонтит (ЭП) моделировали наложением лигатур на шейки нижних резцов. Исследовали животных с интактным пародонтом, ЭП как отдельно, так и в условиях применения традиционной медикаментозной терапии (ТМТ), сочетаний ТМТ с гелем Содерм®-Форте и дополнительно с новой инъекционной формой (НИФ) Рексода®. Оценивали общее состояние, поведение и массу тела животных. Использовали пробу Шиллера-Писарева и индекс кровоточивости Muhlemann-Cowell, измеряли количество десневой жидкости (КДЖ). Определяли обсемененность микроорганизмами маргинальной десны нижних резцов (МДНР). Проводили патоморфологическое исследование биопсийного материала, забор которого осуществляли из МДНР.

Результаты и их обсуждение. Применение ТМТ при ЭП у крыс оказывает умеренное лечебное действие, тогда как сочетания ТМТ с гелем Содерм®-Форте и, в большей мере, ТМТ с гелем Содерм®-Форте и НИФ Рексода® обладают высокой терапевтической эффективностью, которая подтверждена статистически значимым уменьшением КДЖ, снижением пробы Шиллера – Писарева и индекса кровоточивости Muhlemann – Cowell, а также улучшением общего состояния, поведения и увеличением массы тела животных. Кроме того, выявлено, что композиция ТМТ с гелем Содерм®-Форте и НИФ Рексода® значительно снижает обсемененность МДНР патогенными микроорганизмами.

Изучение биоптатов МДНР показало, что под воздействием ТМТ отмечаются положительные сдвиги в морфологической структуре избранных тканей при ЭП, тогда как сочетание ТМТ с гелем Содерм®-Форте и, в большей мере, ТМТ с гелем Содерм®-Форте и НИФ Рексода® оказывают более значимое (подтвержденное морфометрически) восстановление тканевых структур МДНР в области нижних резцов.

Выводы. Традиционная медикаментозная терапия в сочетании с гелем Содерм®-Форте и новой инъекционной формой Рексода® в условиях экспериментального пародонтита оказывает более благоприятное воздействие на патологические процессы в десне, чем сочетание традиционной медикаментозной терапии с гелем Содерм®-Форте и традиционная медикаментозная терапия, проводимая отдельно.

Сочетание традиционной медикаментозной терапии с гелем Содерм®-Форте и новой инъекционной формой Рексода® при экспериментальном пародонтите снижает обсемененность десны патогенными микроорганизмами, повышает регенерационную способность тканей десны и снижает риск развития в них стойких патоморфологических изменений.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-76a

Кислото-чувствительные каналы как мишени для разработки новых лекарственных препаратов

Козлов С. А., Осмаков Д. И., Андреев Я. А., Кошелев С. Г., Дьяченко И. А.

ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва, e-mail: serg@ibch.ru

Актуальность. Новые вызовы диктуют необходимость разработки и внедрения лекарственных препаратов, которые оказывают влияние на организм через новые классы молекулярных мишеней.

Цель. К перспективным молекулярным мишеням относят в том числе ионные каналы системы ноцицепции, которые задействованы в распознавании опасных стимулов, опасных для организма, и вовлечены в процесс передачи этих сигналов из периферии в центральную нервную систему.

Материалы и методы. Закисление внешней среды — один из сигналов опасности для клеток/тканей, который требует немедленной ответной реакции. Быстрота реакции обуславливается активацией кислото-чувствительных ионных каналов типа TRPV1 и ASICs. В экспериментах на животных накаут или ингибиция этих типов приводила к эффекту анальгезии и снижения воспалительных реакций. Для поиска молекул, воздействующих на эти каналы, используются тесты на клетках с экспрессией разных подтипов на мембране, где методами электрофизиологии регистрируют ответы этих каналов на стандартные стимулы без/после добавления изучаемых молекул.

Результаты и их обсуждение. Из ядов различных животных и экстрактов лекарственных растений были выделены индивидуальные молекулы, способные ингибировать, потенцировать или активировать изучаемые каналы. Последующие испытания на животных подтвердили их благотворное влияние на развитие воспалительных процессов и подавление острых и хронических болевых ответов.

Выводы. Найденные молекулы можно рассматривать как прообразы новых препаратов для медицины. Для их дальнейшего продвижения необходимо провести работы по изучению их биодоступности и безопасности, а также разработать методики эффективного синтеза.

Работа поддержана грантом РНФ № 22-75-10021 «Поиск, структурно-функциональная характеристика и биологическая активность пептидных лигандов кислоточувствительных ионных каналов».

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-76b

Доклиническая разработка дипептидного анксиолитика Ранквилон, сконструированного на основе эндогенного тетрапептида холецистокинина

Колик Л. Г., Гудашева Т. А., Середенин С. Б.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: lgkolik@mail.ru

Ранквилон — триптофансодержащий дипептидный аналог эндогенного физиологически активного тетрапептида холецистокинина (ХЦК-4). Идея создания антагониста «центральных» холецистокининовых (ХЦК) рецепторов была сформулирована на основе топохимического принципа, согласно которому в исходном пептиде можно осуществить ряд перестановок или замен, сохраняя относительное пространственное расположение основных функциональных групп, необходимых для связывания с рецептором, с воспроизведением или обращением биологического ответа исходного пептида. Наличие у ХЦК-4 избирательного анксиогенного действия позволило использовать его для конструирования соединения с противоположными анксиолитическими свойствами, осуществив виртуальный переход от природного ХЦК-4 (*L*-Trp-*L*-Met-*L*-Asp-*L*-Phe-NH_2) к его ретро-аналогу *L*-Phe-*L*-Asp-*L*-Met-*L*-Trp-NH_2, структура которого легла в основу дальнейших модификаций, в результате которых получен ретродипептидный аналог ХЦК-4 амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-триптофана (соединение ГБ¬-115, Ранквилон). Молекулярный докинг продемонстрировал высокую теоретическую аффинность Ранквилона по отношению к активному центру ХЦК1-рецептора. Радиолигандным анализом на клеточной линии CHO показано, что Ранквилон взаимодей-

ствует с ХЦК$_1$-рецепторами ($IC_{50} = 8{,}1 \cdot 10^{-5}$ М, Ki = $6{,}1 \cdot 10^{-5}$ М и nH = 0,4) и препятствует проявлению эффектов агониста ХЦК1-рецепторов. В доклинических исследованиях с использованием стандартных верифицированных экспериментальных моделей и методов выявлен спектр анксиолитических свойств соединения у мелких лабораторных животных с генетически детерминированной повышенной тревожной реакцией, а также при тревоге, индуцированной отменой психоактивных веществ, включая алкоголь, при сформированной химической зависимости. Установлено положительное влияние Ранквилона при субхроническом введении на ослабление эмоционально-стрессовой реакции и восстановление адаптивного поведения у макак-резус, сопоставимое с действием феназепама, что подтверждает возможность использования блокады ХЦК$_1$-рецепторов как один из подходов для лечения тревожных расстройств. В дозах, соответствующих терапевтическим, Ранквилон не влияет на функции сердечно-сосудистой системы и дыхания. Преимуществом Ранквилона перед существующими транквилизаторами являются пептидная структура препарата, отсутствие способности вызывать седацию, миорелаксацию, когнитивные нарушения, лекарственную зависимость, толерантность и синдром отмены. Рассчитанные на основе экспериментальных данных после внутривенного и перорального введения фармакокинетические параметры свидетельствуют о достаточной устойчивости дипептида к пептидазам. Абсолютная биодоступность субстанции Ранквилона составила 4,65 %. Совокупность данных доклинической оценки безопасности в отношении острой, хронической и специфических видов токсичности не выявила препятствий для клинических испытаний ГБ-115, препарата с уникальным спектром фармакологической активности, выделяющим его из ряда существующих на сегодняшний день классических и небензодиазепиновых анксиолитиков. Полученные данные доклинической разработки нового дипептидного ретро-аналога ХЦК-4 подтверждены положительными результатами I-III фаз клинических исследований Ранквилона по показанию «Тревожные состояния при неврастении и расстройстве приспособительных реакций» (код по МКБ F-43), выполненных в соответствии с требованиями ЕАЭС.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-77

Влияние цикло-L-пролилглицина и этилового эфира N-фенилацетилглицил-L-пролина на поведенческие признаки синдрома отмены морфина у крыс с опиатной зависимостью

Колик Л. Г., Константинопольский М. А., Колясникова К. Н., Чернякова И. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: lgkolik@mail.ru

Актуальность. Согласно исследованиям Zhu et. al (2016), морфин при хроническом действии увеличивает число глутаматных AMPA-рецепторов в *n. accumbens*, что необходимо для запуска аверсивной реакции в ответ на блокаду опиатных рецепторов налоксоном. Можно предположить, что модуляция активности AMPA-рецепторов будет эффективной для фармакотерапии лиц с опиатной зависимостью. Цикло-L-пролилглицин (ЦПГ), обнаруженный в головном мозге крыс как эндогенное соединение, оказывает положительное модулирующее действие на AMPA-рецепторы. Синтезированный в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» линейный замещенный глипролин — этиловый эфир N-фенилацетилглицил-L-пролина (соединение ГЗК-111), содержащий последовательность Gly-Pro, которая способствует циклизации молекулы, подвергается биотрансформации с образованием ЦПГ.

Цель работы — провести оценку фармакологической активности ЦПГ и ГЗК-111 при моделировании синдрома отмены морфина у крыс.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на половозрелых беспородных крысах-самцах (n = 80) с массой тела 240 – 260 г, которым для формирования опиатной зависимости вводили морфина г/хлорид (субстанция) внутрибрюшинно (в/б) в возрастающих дозах (10 – 20 мг/кг) в течение 5 суток. Специфические признаки синдрома отмены (СО) морфина регистрировали в течение 5 мин в «открытом поле» через 15 мин после введения налоксона в дозе 1.0 мг/кг. ЦПГ (т.пл. 204 – 207°С, $[\alpha]^{20}_D$ — 202° (с 1, вода) в дозах 0,05 и 0,15 мг/кг, в/б, и ГЗК-111 (т.пл. 111 – 112 °С, $[\alpha]_D^{20}$ — 88° (с 1, метанол) в дозах 0,5 и 1,5 мг/кг, в/б, вводили однократно за 30 мин до налоксона. Суммарный индекс (СИ) выраженности СО для каждого животного и средние значения для опытных и контрольных групп рассчитывали на основании альтернативных признаков при максимально возможной величине СИ равной 17 баллам. Среднее значение выраженности СО в группе «активный контроль» принимали за 100 %. Изменение порогов чувствительности оценивали с филаментами von Frey.

Результаты и обсуждение. ЦПГ в дозах 0,05 и 0,15 мг/кг снижал суммарный индекс СО на 29,1 % и 33,5 %, ГЗК-111 в дозах 0,5 и 1,5 мг/кг снижал суммарный индекс выраженности СО морфина на 40,9 % и 41,2 %. При сопоставлении способности изученных соединений купировать поведенческие признаки отмены морфина установлено, что ГЗК-111 в большей степени снижает суммарный индекс СО морфина по сравнению с ЦПГ, однако, они по разному изменяли поведенческий паттерн морфиновой абстиненции. Так, ЦПГ ослаблял таких показателей СО как «ринорея» (на 50 %, $p < 0{,}05$) и «нарушения позы» (на 50 %, $p < 0{,}05$) с выраженной тенденцией к снижению «диспноэ» и «попыток бегства», полностью устраняя «корчи» в дозе 0,15 мг/кг. Вертикальная двигательная активность в «открытом поле» (эмоциональная реакция, бегство, ажитация) снижалась на 800 % после применения ЦПГ в дозе 0,05 мг/кг. ГЗК-111 вызывал ослабление «пилоэрекции» и «вокализации» (на 75 %, $p < 0{,}01$), «корчей» (на 78 %, $p < 0{,}05$), «скрежета зубами» (на 63 %, $p < 0{,}05$) и «диареи» (на 56 %, $p < 0{,}05$). ЦПГ препятствовал формированию механической аллодинии у зависимых от морфина крыс, восстанавливая до уровня 29,7 % и 54,3 %, в дозах 0,05 и 0,15 мг/кг, соответственно, а для ГЗК-111 показано отсутствие изменения порогов тактильной чувствительности по сравнению с группой «морфин отмена». Предполагается, что в ослаблении СО задействованы не только рецепторные пути, связанные с модуляцией AMPA-рецепторов, но и нерецепторные механизмы, обусловленные действием одного из метаболитов ГЗК-111, которое проявляет свойства ингибитора пролилэндопептидазы,

Выводы. Экспериментально доказана способность ЦПГ и его линейного аналога ГЗК-111 при однократном системном введении ослаблять сомато-вегетативные проявления отмены морфина при моделировании опийного абстинентного синдрома у крыс.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-77a

Синтез и изучение новых модуляторов активности НАД+-конвертирующих ферментов для управления метаболической пластичностью астроглии

Колотьева Н. А.[1], Казюлькин Д. Н.[2], Куркин А. В.[2], Аверчук А. С.[1], Трубников А. В.[2], Тиунов Д. А.[2], Салмина А. Б.[1]

[1]*ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, e-mail: kolotyeva.n@yandex.ru*

[2]*ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва, e-mail: kurkin@direction.chem.msu.ru*

Актуальность. Никотинамидадениндинуклеотид (НАД+) играет важную роль в метаболических процессах, участвует в клеточной биоэнергетике, поддержании стабильности генома, митохондриальном гомеостазе, адаптивных реакциях на стресс, выживании клеток, воспалении, регуляции циркадного ритма. В последние несколько лет был достигнут существенный прогресс в области синтеза новых низкомолекулярных гетероциклических молекул, модулирующих уровень НАД+ в клетках за счет влияния на активность НАД+-конвертирующих ферментов, в частности поли(АДФ-рибозил)полимеразы (PARP). Чрезмерная активация PARP в результате разрывов нитей ДНК приводит к снижению внутриклеточного уровней НАД+, АТФ и нейротрансмиттеров, вызывает лизис и гибель клеток центральной нервной системы, приводит к апоптозу и ингибированию поглощения глутамата астроцитами, и как следствие нарушение астроглиальной поддержки синаптической активности нейронов. Актуальным является изучение потенциальных таргетных препаратов способных проникать через ГЭБ для терапии воспалительных заболеваний ЦНС, связанных со старением, нейродегенерацией, метаболической, митохондриальной дисфункцией.

Целью исследования является разработка синтетических подходов для создания новых низкомолекулярных модуляторов PARP, изучение их биологической активности в клетках астроглиальной природы для оценки фармакотерапевтического потенциала.

Материалы и методы. Дизайн новых соединений проводился с применением компьютерного молекулярного моделирования QSAR («количественные соотношения структура-активность»). С использованием технологии PROTAC, программного обеспечения Schrqdinger были разработаны методы синтеза, произведена наработка экспериментальных образцов: ингибиторов PARP 1,2 (Olaparib, Niraparib); селективных ингибиторов PARP1 (BB 0281362, BB 0279612); PROTAC дегрейдора PARP1 (BB 0279448). Биологические исследования выполнены на крысах Wistar, получена первичная культура клеток астроглиальной природы. Все исследования на животных выполнены в соответствии с рекомендациями по гуманному обращению с животными, принципами Хельсинской декларации и в соответствии с разрешением Этического совета ФГБНУ НЦН. Культуру клеток астроцитов инкубировали с исследуемыми модуляторами PARP в конечных концентрациях 0,048 мкМ, 1,2 мкМ, 30 мкМ в течение 24 часов. Оценивали метаболическую активность клеток с применением МТТ-теста, митохондриальный мембранный потенциал с использованием TMRE-теста. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 13.3 (StatSoft Inc., Россия).

Результаты и их обсуждение. Неселективные ингибиторы олапариб в конечной концентрации 1,2 мкМ снижает жизнеспособность астроцитов на 17 % ($p < 0{,}01$), нирапариб не изменяет значение МТТ-теста (101 %, $p < 0{,}01$); PARP1 PROTAC дегрейдор увеличивает жизнеспособность клеточной культуры на 10 % ($p < 0{,}05$); селективные ингибиторы PARP1(BB 0281362, BB 0279612) недостоверно остаются на уровне контрольных значений. Достоверно значимых различий TMRE-теста контрольных и изучаемых образцов во всех концентрациях определено не было.

Выводы. Оценка жизнеспособности клеточной культуры астроцитов показала отсутствие цитотоксического действия исследуемых неселективных и селективных ингибиторов, PROTAC дегрейдоров поли(АДФ-рибозил)полимеразы во всех изучаемых концентрациях. Флуоресценция зонда TMRE указывает на наличие функционально активных митохондрий, обеспечивающих адекватное энергоснабжение клеток. Актуальным является продолжение изучения метаболической активности клеток астроглиальной природы.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-78

Биотрансформация и фармакокинетика противосудорожного средства ГИЖ-298 у крыс

Колыванов Г. Б., Кравцова О. Ю., Литвин А. А., Бочков П. О., Грибакина О. Г., Дворянинов Д. А., Бойко С. С., Жердев В. П.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, e-mail: zherde-vpharm@mail.ru

Актуальность. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» синтезировано соединение *O*-2-морфолиноэтилоксим 4-бензоилпиридина оксалат (рабочий шифр — ГИЖ-298). Это соединение устраняет первично-генерализованные судороги в тестах антагонизма с максимальным электрошоком и коразолом в дозах 0,5 – 100 мг/кг у грызунов внутрибрюшинно (в/б). ГИЖ-298 имеет большую терапевтическую широту, поскольку LD_{50} после в/б введения составляет 316 мг/кг (мыши). Полученные данные демонстрируют высокий потенциал ГИЖ-298 для дальнейшего изучения в качестве противо-эпилептического средства. Необходимым этапом разработки оригинального лекарственного средства (ЛС) является доклиническое изучение его фармако-кинетики и метаболизма.

Цель. Изучение фармакокинетики (ФК) соединения ГИЖ-298 после однократного внутривенного (в/в) и внутрижелудочного (в/ж) введений крысам.

Материалы и методы. Для количественной оценки концентраций ГИЖ-298 в биоматериале (плазма крови, гомогенаты органов и тканей) использовали валидированную методику на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты и их обсуждение. На основании масс-спектрометрических исследований в плазме крови и гомогенате печени крыс, помимо исходного соединения (молекулярный ион 312 m/z) обнаружены молекулярные ионы с 328 m/z и 326 m/z, что, вероятно, соответствует гидроксилированному и морфолоно-вому производным соединения ГИЖ-298. После однократного в/в и в/ж введений в дозе 60 мг/кг соединение ГИЖ-298 в плазме крови крыс определялось на протяжении 4 ч. В головном мозге изучаемое соединение определялось в течение 2 ч, в скелетных мышцах — 4 ч, а селезенке, почках и печени — 24 ч. Показано, что ГИЖ-298 распределяется по органам и тканям неравномерно. Время достижения максимальной концентрации (C_{max}) ГИЖ-298 в исследуемых органах составило от 0,25 до 0,5 ч. Значения C_{max} ГИЖ-298 возрастали в ряду плазма крови — головной мозг — мышцы — почки — селезенка — печень. Тканевая доступность ГИЖ-298 в системе «печень — плазма крови» составила 9,98; для почек — 5,53; для селезенки — 3,79; скелетных мышц — 1,72 и органа-мишени (головной мозг) — 0,92. Абсолютная биодоступность соединения ГИЖ-298 после однократного внутрижелудочного введения составила 64,5 %, что говорит о перспективе разработки его пероральной лекарственной формы.

Выводы. На крысах изучена биотрансформация и фармакокинетика соединения ГИЖ-298 после различных способов введения. Показана перспективность разработки пероральной лекарственной формы.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-78a

Выявление роли глутаматергического и BDNF-ергического механизмов в фармакологических эффектах нейропептида циклопролилглицина

Колясникова К. Н., Аляева А. Г., Николаев С. В., Антипова Т. А., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: kszolotova@mail.ru

Актуальность. Циклопролилглицин (ЦПГ) был сконструирован как возможный пептидный прообраз классического ноотропного препарата пирацетама и затем был открыт в мозге крыс как эндогенное соединение (Gudasheva T. A. et al. 1996). Позднее это открытие было подтверждено зарубежными исследователями (Guan J. et al, 2007). Спектр фармакологических эффектов ЦПГ совпадает с таковым для пирацетама, включая такие эффекты, как ноотропный, анксиолитический, нейропротекторный, антигипоксический, антидепрессивный и анальгетический. Ранее нами на основе электрофизиологических данных, полученных на изолированных клетках Пуркинье мозжечка крыс, было установлено, что ЦПГ обладает свойствами положительного модулятора глутаматных AMPA-рецепторов и, аналогично другим ампакинам, вызывает характерное для последних повышение уровня нейротрофина BDNF (Гудашева Т. А. и др., ДАН, 2016).

Целью исследования являлось доказательство вовлеченности глутаматных AMPA-рецепторов и BDNF/TrkB системы в реализацию анксиолитического, антигипоксического и нейропротекторного эффектов нейропептида ЦПГ.

Материалы и методы. ЦПГ был синтезирован в лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств НИИ фармакологии имени В. В. Закусова (т.пл. 204 – 207 °С, $[\alpha]_D^{20}$ –202° (с 1, вода)). Ингибиторный фармакологический анализ проводили с использованием конкурентного и неконкурентного антагонистов AMPA-рецепторов, DNQX (Sigma-Aldrich) и GYKI 52466 (Abcam) соответственно, а также антагониста Trk-рецепторов K-252A (Sigma-Aldrich). Изучение вовлеченности AMPA- и Trk-рецепторов в проявление анксиолитической и антигипоксической активности проводили на мышах линии BALB/c в тесте приподнятого крестообразного лабиринта и в тесте нормобарической гипоксии с гиперкапнией соответственно; в проявление нейропротекторной активности — на модели окислительного стресса с использованием клеточной культуры HT-22.

Результаты и их обсуждение. Показано, что как блокатор AMPA-рецепторов DNQX (10 мг/кг в/б), так и блокатор Trk соединение K-252A (25 мг/кг в/б), введенные совместно с ЦПГ (1 мг/кг в/б), препятствовали проявлению анксиолитической активности дипептида. Эти данные свидетельствуют в пользу

того, что и AMPA-, и Trk-рецепторы вовлечены в фармакодинамические механизмы анксиолитической активности ЦПГ.

Аналогично, введение DNQX (10 мг/кг в/б), или GYKI 52466 (10 мг/кг в/б), или блокатора К-252А (25 мг/кг в/б) совместно с ЦПГ (1 мг/кг в/б), препятствовало проявлению антигипоксического действия нейропептида. Эти данные также свидетельствуют в пользу вовлеченности AMPA- и Trk-рецепторов в механизмы антигипоксической активности ЦПГ.

Показано, что внесение H_2O_2 (1,5 мМ) приводило к снижению жизнеспособности клеток по сравнению с контролем, а ЦПГ, внесенный за 24 ч до повреждения в концентрации 10^{-6} М, восстанавливал жизнеспособность клеток. Установлено, что как блокатор Trk K-252A (0,4 мкМ), так и антагонисты AMPA-рецепторов DNQX (20 мкМ) или GYKI 52466 (100 мкМ) при внесении совместно с ЦПГ (10^{-6} М) полностью устраняли нейропротекторное действие циклодипептида. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что AMPA- и Trk-рецепторы включены в фармакодинамические механизмы нейропротекторной активности ЦПГ.

Выводы. Таким образом, нами получены доказательства вовлеченности AMPA- и нейротрофиновых Trk-рецепторов в механизм основных фармакологических эффектов цикло-пролилглицина.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-79

Изучение рецепторного взаимодействия селанка с канальным и полиаминным сайтами NMDA-рецепторов мозга *in vitro* и *ex vivo*

Кондрахин Е. А., Ковалёв Г. И.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: kelseness@mail.ru

Актуальность. Считается, что в качестве перспективного направления поиска анксиолитиков с оригинальным спектром действия является создание анксиолитиков пептидной структуры. Подтверждением этому стало внедрение в клиническую практику таких препаратов на основе регуляторных пептидов как семакс, ноопепт, селанк, разработанные в Институте молекулярной генетики РАН и Институте фармакологии имени В. В. Закусова. Селанк относится к ноотропным препаратам пептидной природы, при этом демонстрирует также нейропротективные и анксиолитические свойства (Васильева Е. В., 2016). В связи с вышесказанным представляется актуальной экспериментальная оценка возможности использования радиолиганда [^{3}H]-Ифенпродила для определения влияния селанка на состояние мест специфического связывания модулирующего сайта NMDA-рецептора — т.н. полиаминного, который в частности вовлечен в молекулярный механизм формирования анксиолитического эффекта (Mikolajczak, 2003, Topic, 2003).

Целью данных исследований является изучение *in vitro* взаимодействия мультитаргетного лиганда — ифенпродила с серотониновыми, дофаминовыми и NMDA-рецепторами мозга крыс, участие сигма-рецепторного компонента, а также анализ механизма действия селанка на канальный и полиаминный сайты NMDA-рецептора и влияния пептида на состояние мест специфического связывания радиолиганда [^{3}H]-Ифенпродила и [^{3}H]-MK-801.

Материалы и методы. Исследования проводили на самцах белых беспородных крыс (250 – 300 г). Селанк вводили 5 дней в дозе 300 мкг/кг/день, контрольной группе — физраствор. Для исследований *in vitro* использовали структуры мозга контрольных животных. Выделение мембран полиаминного и канального сайта NMDA-рецепторов гиппокампа проводили по методам Zhou 1997 и LaPage 2005. С помощью радиолигандного анализа изучали показатели B_{max} и IC_{50} в исследуемых группах.

Результаты и их обсуждения. Радиолигандный анализ *in vitro* показал, что ифенпродил-связывающий сайт обладает выраженным аффинитетом к специфическим лигандам σ1, σ2 > GluN2B > D1 > D3 > D2 > Polyamine >> 5-HT2A рецепторов. Напротив, сам селанк не влиял на специфическое взаимодействие меченых лигандов этих рецепторов с канальным и ифенпродил-связывающим сайтами NMDA-рецепторов во всём интервале используемых концентраций, величины IC_{50} составили значения >100 мкмоль/л. В результате введения селанка в дозе 300 мкг/кг в коре и гиппокампе мозга плотность мест связывания [^{3}H]-Ифенпродила снижалась на 15 % и 23 %, тогда как плотность мест связывания [^{3}H]-MK-801 в коре уменьшалась на 10 % и возрастала на 18 % в гиппокампе.

Выводы. Результаты показали, что ифенпродил проявляет наибольшее сродство к GluN2B-субъединице NMDA рецептора, обладает значимым σ1-, σ2- компонентом, а также, в меньшей степени, проявляет сродство к дофаминовой и серотониновой рецепторным системам. Это позволяет использовать ифенпродил не только в исследовании GluN2B-субъединицы NMDA-рецептора, но и для характеристики σ1-/σ2-компонентов действия препаратов. Результаты *in vitro* исследований селанка указывают на отсутствие прямого воздействия пептида на полиаминный и канальный сайты NMDA-рецептора. При этом данные экспериментов *ex vivo* допускают, что препарат обладает свойствами, обусловливающими демонстрацию его антидепрессивно-подобной активности, которая проявляется в способности уменьшать число ифенпродил-связывающих сайтов NMDA-рецепторов.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-79a

Сравнительная оценка эффективности низкомолекулярных миметиков 4-й петли нейротрофина-3 при купировании «синдрома отмены» морфина у крыс

Константинопольский М. А., Чернякова И. В., Сазонова Н. М., Колик Л. Г.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: makonstant.24@mail.ru

Актуальность. Нейротрофин-3 (NT-3), принадлежащий к семейству нейротрофинов, взаимодействует с тропомиозиновыми рецепторными киназами (TrkA, TrkB и TrkC), связываясь преимущественно с TrkC-рецепторами, которые единственные из Trk-рецепторов экспрессируются также в *locus coeruleus*, структуре мозга, вовлеченной в механизмы формирования зависимости от опиатов. Трудности доставки NT-3 в ЦНС, обусловленные низкой биодоступностью нейротрофинов при системном введении, инициировали разработку низкомолекулярных миметиков 4-й петли NT-3, а именно гексаметилендиамид бис-(*N*-моносукцинил-*L*-аспарагинил-*L*-аспарагина) (ГТС-301) и гексаметилендиамид бис-(*N*-γ-оксибутирил-L-глутамил-L-аспарагина) (ГТС-302).

Цель. Учитывая выраженные нейропротективные свойства указанных соединений в опытах *in vitro* на культуре гиппокампальных клеток мыши линии HT-22, целью исследования было изучение влияния ГТС-301 и ГТС-302 при остром введении на проявление соматических признаков отмены морфина у животных со сформированной опиатной зависимостью.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах-самцах с массой тела 240 – 260 г. (n = 80). Для получения животных с опиатной зависимостью морфина гидрохлорид (субстанция) вводили внутрибрюшинно (в/б) в возрастающих дозах (10 – 20 мг/кг) 2 раза в сутки с промежутком в 8 ч в течение 5 суток. На 5-й день эксперимента через 5 ч после последней инъекции морфина вводили ГТС-301 (т.пл. 214 – 229 °C (с разл.); $[\alpha]_D^{22}$ — 20,2° (с 1, DMSO); τ = 10,15 мин) и ГТС-302 (т.пл. 173 – 178°C (с разл.); $[\alpha]_D^{23}$ — 7,76° (с 1, DMSO); τ = 11,0 мин) в виде суспензии с Твин 80 в дозах 0,1, 1,0 и 10,0 мг/кг, в/б, а животным из группы активного контроля воду для инъекций в эквивалентном объеме за 60 мин до тестирования. Тестирование животных на наличие специфических признаков синдрома отмены (СО) морфина проводили в течение 5 мин в «открытом поле» через 15 мин после введения налоксона («Du Pont De Nemours Int. S. A., Swiss») в дозе 1,0 мг/кг. Для всех групп регистрировали специфические признаки СО морфина. Суммарный индекс (СИ) выраженности СО для каждого животного и средние значения для опытных и контрольных групп рассчитывали на основании альтернативных признаков при максимально возможной величине СИ, равной 17 баллам. Среднее значение выраженности СО в группе «морфин» (активный контроль) принимали за 100 %.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты показывают, что ГТС-301 и ГТС-302 оказывали зависимое от дозы влияние на специфические поведенческие показатели отмены морфина у крыс. В сравнении с группой активного контроля снижение суммарного индекса (СИ) СО морфина для

группы «ГТС-301 0,1 мг/кг» составило 12 %, для группы «ГТС-301 1,0 мг/кг» — 31,3 %, для группы «ГТС-301 10,0 мг/кг» — 26,5 %. для группы «ГТС-302 0,1 мг/кг» составило 26,9 %, для группы «ГТС-302 1,0 мг/кг» — 41,4 % и для группы «ГТС-302 10,0 мг/кг» — 36,5 %. Эффект миметиков NT-3 был наиболее выражен в дозе 1,0 мг/кг. Оценивая коррекцию отдельных проявлений СО морфина, следует отметить характерное для ГТС-301 снижение диареи во всех изученных дозах, устранение нарушения позы, птоза, встряхивания лап и ринореи. Для ГТС-302 регистрировали снижение выраженности или полное устранение таких показателей как диарея, нарушение позы, скрежет зубами, отряхивания «мокрой собаки», вокализация и встряхивания головой и лап. В целом, ГТС-301 ослаблял 5 из 17, а ГТС-302 снижал 7 из 17 анализируемых признаков СО морфина, не влияя на общую двигательную активность лабораторных животных.

Выводы. Экспериментально доказана способность низкомолекулярных аналогов NT-3 дозо-зависимо снижать величину суммарного индекса синдрома отмены морфина, при этом ГТС-302 в диапазоне изученных доз превосходит ГТС-301 по выраженности эффекта, что позволяет рассматривать миметики NT-3 как перспективные соединения для дальнейшего изучения их активности в условиях сформированной опиатной зависимости.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-80

Пептидный миметик нейротрофина-3 повышает пороги болевой реакции у крыс при термической стимуляции ноцицепторов

Константинопольский М. А., Чернякова И. В., Сазонова Н. М., Колик Л. Г.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва,
e-mail: makonstant.24@mail.ru

Актуальность. Нейротрофин-3 (NT-3), принадлежащий к семейству нейротрофинов, проявляет свои биологические эффекты при взаимодействии преимущественно с тирозинкиназными TrkC-рецепторами, которые локализованы в Aβ миелинизированных волокнах в спинном мозге, включая дорсальные рога и нисходящие серотонинергические волокна. Имеются единичные доказательства участия NT-3 в восстановлении афферентной функции нейронов при химически индуцированных нейропатиях и немногочисленные данные об антиноцицептивных свойствах экзогенного NT-3 при локальном введении. Синтезированный низкомолекулярный миметик 4-й петли NT-3 гексаметилендиамид бис-(*N*-моносукцинил-*L*-аспарагинил-*L*-аспарагина) (ГТС-301) в опытах *in vitro* активируют TrkC-рецепторы и проявляют нейропротективные свойства.

Цель работы — изучение антиноцицептивной активности соединения ГТС-301 при системном введении у интактных животных и животных со сформированной опиатной зависимостью в условиях отмены морфина.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах-самцах с массой тела 240 – 260 г. (n = 80). Для получения животных с опиатной зависимостью морфина гидрохлорид вводили внутрибрюшинно (в/б) в возрастающих дозах (10 – 20 мг/кг) 2 раза в сутки в течение 5 дней. ГТС-301 (т.пл. 214 – 229 °С (с разл.); $[\alpha]_D^{22}$ — 20,2° (с 1, DMSO); τ = 10,15 мин) вводили однократно в виде суспензии в 1 % водном растворе с Твин 80 в дозах 0,01, 0,1, 1,0 и 10,0 мг/кг, в/б, за 30 мин до регистрации латентного периода реакции в тесте «отдергивание хвоста», (tail flick test, анальгезиметр Ugo Basile, Италия) у интактных животных и у крыс с опиатной зависимостью через 24 ч после налоксон-индуцированной отмены морфина. В дополнительной серии экспериментов проведена оценка влияния ГТС-301 с помощью филаментов von Frey на механическую аллодинию, возникающую через 24 ч после отмены морфина.

Результаты и их обсуждение. При оценке фармакологической активности ГТС-301 при остром введении у интактных крыс установлено доза-зависимое увеличение латентного периода реакции в максимально эффективной дозе 0,01 мг/кг, в которой миметик NT-3 увеличивал болевой порог через 60 и 90 мин после введения на 19 % и 13 % (p < 0,05 и p < 0,05, соответственно) по сравнению с фоновыми значениями. ГТС-301 в дозе 10,0 мг/кг ослаблял ответ на термическую стимуляцию через 30 мин после введения, повышая латентный период реакции на 14 % по сравнению с фоновыми показателями (p < 0,007) и с контрольной группой (p < 0,01). Через 24 ч антиноцицептивный эффект сохранялся при остром введении ГТС-301 в дозах 0,01, 0,1 и 10 мг/кг. У крыс с выработанной опиоидной зависимостью ГТС-301 в диапазоне доз 0,1 – 10 мг/кг не оказывал статистически значимого влияния на болевую реакцию животных при индуцированной отменой морфина гипералгезии, а также не влиял на сформированную при отмене морфина механическую аллодинию. Полученные данные не противоречат результатам исследования антиноцицептивного действия других низкомолекулярных миметиков NT-3 (ГТС-302 и ГТС-304) в тесте «горячая пластина», показавшим отсутствие эффекта на супраспинальном уровне, поскольку ранее только на изолированном спинном мозге крысы было показано, что NT-3 является ингибитором высвобождения вещества P, отвечающего за ноцицептивную реакцию (Malcangio M. et al., 1997), что позволяет предположить блокаду вещества P как один из возможных механизмов антиноцицептивного действия миметика NT-3 у интактных животных, однако, эта гипотеза требует дополнительной экспериментальной проверки.

Выводы. Таким образом, впервые в опытах *in vivo*, в условиях термической стимуляции, на спинальном уровне, установлены зависимые от дозы антиноцицептивные свойства пептидного миметика 4-й петли нейротрофина-3 при его системном введении лабораторным крысам.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-80a

Коррекция ноопептом вызываемых этанолом нарушений оперативной памяти у крыс: поведенческие и нейрохимические исследования

Коньков В. Г., Кудрин В. С., Наркевич В. Б., Колик Л. Г.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва,
e-mail: asbest321@gmail.com

Актуальность. По данным медицинской статистики, от 50 % до 80 % людей с расстройствами алкогольного поведения, испытывают легкие или тяжелые когнитивные нарушения, при этом в первую очередь «страдают» зрительно-пространственная память и способность овладевать новыми навыками. Ноотропные препараты используются на всех этапах лечения расстройств алкогольного поведения, включая купирование абстинентного синдрома в качестве адьювантной терапии, в постабстинентном периоде и в периоды длительной ремиссии.

Целью данного исследования явилось фармакологическое изучение действия ноопепта в сравнении с пирацетамом на фоне нейротоксического действия, индуцированного этанолом в опытах *in vivo* и *ex vivo*.

Материалы и методы. Опыты выполнены на 30 беспородных крысах-самцах, которым был предоставлен доступ к 10 % раствору этанола в качестве единственного источника питья в течение 30 недель, и 30 беспородных крысах-самцах того же возраста, не имевших доступа к этанолу. В условиях отмены этанола алкоголизированным и неалкоголизированным крысам вводили пирацетам (100 мг/кг), ноопепт (1,5 мг/кг) и воду для инъекций внутрибрюшинно 1 раз в день в течение 7 дней. Далее проводили оценку поведения животных в тесте «Распознавание нового объекта» для выявления нарушений рабочей памяти с последующей декапитацией и забором биопроб для нейрохимического анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии содержания нейромедиаторных моноаминов и аминокислот в префронтальной коре, передней поясной коре, островковой коре и гиппокампе. Статистическую обработку полученных результатов проводили в GraphPad Prizm 8.0 (GraphPad Software, Inc. USA) согласно двухфакторному дисперсионному анализу (ANOVA) с последующим множественным анализом Тюкей.

Результаты и обсуждение. В тесте «Распознавание нового объекта» у алкоголизированных крыс наблюдалось снижение индекса дискриминации нового объекта в 3,3 раза (p = 0,0378), который под действием пирацетама и ноопепта восстанавливался до контрольных значений. Нейрохимические исследования показали отсутствие статистически значимых изменений в префронтальной коре и передней поясной коре при отмене этанола. Ноопепт в островковой коре предотвращал вызванное под действием этанола снижение серотонина в 1,22 раза (p = 0,0014), оксииндолуксусной кислоты

в 1,21 раза (p = 0,0337) и гомованилиновой кислоты в 2,2 раза (p = 0,0100), а также в гиппокампе восстанавливал повышенный на фоне 10-ти дневной алкогольной депривации оборот дофамина (ДОФУК+ГВК+3МТ/ДА) в 2,6 раз (p = 0,0451), содержание глутамата в 1,4 раз (p = 0,0049) и ГАМК в 1,7 раз (p = 0,0046) до уровня значений неалкоголизированных крыс. Подобно ноопепту пирацетам восстанавливал уровень моноаминов, однако, при этом не влиял на баланс нейромедиаторных возбуждающих и тормозных аминокислот у алкоголизированных крыс. Таким образом, ноопепт при субхроническом системном введении восстанавливал в гиппокампе повышенное на фоне алкогольной депривации содержание глутамата и ГАМК, а также приводил нейрональную ДА-активность к физиологической норме.

Выводы. В экспериментальных исследованиях доказаны положительные мнемотропные свойства ноопепта в отношении алкоголь-индуцированных нарушений непространственной долговременной оперативной памяти, не уступающие пирацетаму.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-81

Анализ сахароснижающей активности извлечений из отечественного и импортного растительного сырья

Коньшина Т. М., Бурлуцкая А. А., Голдобина Г. В., Чугунова М. П., Вдовина Г. П.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, e-mail: tmkpharm@mail.ru

Актуальность. Значимость сахарного диабета (СД) определяется его растущей распространенностью, тяжелыми осложнениями заболевания, высокими экономическими затратами на лечение. В терапии СД2 применяется большой арсенал сахароснижающих лекарственных средств (ЛС), несмотря на это, средства фитотерапии служат подспорьем в комплексной терапии диабета и в профилактике при преддиабете. Научные данные по сахароснижающим растениям активно пополняются, но очевидно, что недостаточно изучен фармакологический потенциал растений, ЛС из них весьма малочисленны, а рецепты народной медицины требуют конкретизации схем приема. Например, давно применяется сахароснижающее действие травы галеги лекарственной (Galega officinalis), ее действие связывают с алкалоидом галегином, близким по строению с ведущим средством лечения СД2 метформином. Известно, что галегина в траве содержится 0,11 – 0,2 %, а в семенах около 0,5 %. Однако, семена практически не применяются. Галега является кормовой добавкой в животноводстве, при интродукции в большинстве регионов России дает колоссальную массу дешевого сырья. Не изучено предполагаемое сахароснижающее действие мха цетрарии исландской (Cetraria islandica), хотя на данный момент зарегистрированны ЛС и биологически активные добавки, содержащие в составе цетрарию. В природе России цетрария широко распространена. Интересны, но требуют уточнения сахароснижающие и другие свойства джинуры, произрастающей в юго-восточной Азии, в частности, в Индии.

Цель исследования. Изучение возможной сахароснижающей активности цетрарии исландской и джинуры, сравнительное изучение сахароснижающей активности травы и семян галеги с целью выбора приоритетного направления для дальнейших углубленных исследований.

Материалы и методы. Изученное сырье мха и галеги собрано на территории Пермского края, сырье джинуры — Индийского происхождения. Водные извлечения — отвары из мха, джинуры и семян галеги, настой из травы галеги получали в соотношении 1:20 по стандартной технологии. Опыты проводили на беспородных крысах обоего пола массой 200 – 300 грамм. Сахароснижающую активность изучали на модели стероидного диабета с применением теста толерантности к глюкозе (ТТГ). Дексаметазон вводили в дозе 0,1 мг/кг внутримышечно в 0,9 % растворе NaCl ежедневно в течение 28 дней. Параллельно с первого дня введения дексаметазона перорально через зонд вводили в дозе 10 мл/кг: исследуемой группе 1 — отвар цетрарии, группе 2 — отвар джинуры. Группе стандарта с первого дня введения дексаметазона перорально вводили метформин в дозе 150 мг/кг в виде водной суспензии. На 29 день проведён ТТГ: измерение глюкозы в крови из хвостовой вены натощак и через 30, 60, 90 и 120 минут после внутрижелудочного введения глюкозы в дозе 3 г/кг (15 мл 20 % раствора глюкозы на 1 кг веса). Уровень глюкозы замеряли глюкометром Акку-чек Актив. Статистическая обработка результатов проведена в программе Microsoft Office Excel 2007. Оценку достоверности отличий проводили по критерию Стьюдента (t-тест), $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В группе получавших только дексаметазон, отмечалась выраженная и стойкая гипергликемия. Введение метформина полностью скорректировало нарушения углеводного обмена. Применения цетрарии значительно предупреждало гипергликемию. Применение джинуры не выявило достоверных результатов ТТГ, кроме конечной точки 120 минут. При исследовании на интактных животных извлечений галеги в дозе 100 мг/кг, отвар семян показал более выраженное сахароснижающее действие, чем настой травы.

Выводы. Целесообразно дальнейшее изучение противодиабетической активности цетрарии и галеги.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-81a

Характеристика состояния костной ткани у генетически модифицированных мышей с нарушениями энзиматической регуляции обмена стероидных гормонов

Корокин М. В., Гудырев О. С., Кочкаров А. А, Корокина Л. В., Таран Э. С., Коклин И. С., Лебедев П. Р.

ФГБАОУ ФО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, e-mail: mkorokin@mail.ru

Актуальность. Известно, что снижение остеорепаративных процессов и увеличение остеорезорбции связаны с нарушением обмена стероидных гормонов. Одним из наиболее очевидных направлений для поиска молекулярных предикторов и новых мишеней для фармакотерапии остеопороза является система тканевого метаболизма стероидных гормонов. Фермент 11b-гидроксистероиддегидрогеназа (11b-HSD), представленный двумя изоформами, осуществляет взаимное превращение кортизона и кортизола в тканях. С использованием методов обратной генетики были установлены системные последствия нокаута обеих изоформ. Убедительные доказательства демонстрируют, что оба фермента вовлечены в патогенез остеопороза, при этом 11b-HSD 2 типа по всей видимости выполняет остеопротективную роль.

Цель — изучить структурные и функциональные изменения костной ткани у мышей с нулевой экспрессией 11β-HSD2 и аполипопротеина Е.

Материалы и методы. Экспериментальные группы включали в себя: 1 — 20 самцов мышей C57Bl/6J mice (WT); 2 — 20 самцов мышей с отсутствием экспрессии 11β-HSD2 (*Hsd2*$^{-/-}$); 3 — 20 самцов мышей с отсутствием экспрессии 11β-HSD2 и аполипопротеина Е (*Hsd2*$^{-/-}$/*Apoe*$^{-/-}$). Изучение плотности костной ткани проводилось в начале эксперимента, когда возраст животных составлял 6 месяцев, и далее в двух временных точках — 7 и 8 месяцев с использованием системы In-Vivo FX PRO (Bruker, USA). В настоящем исследовании мы оперировали результатами показателя «Bone Density» (BD, г/см^3) для проксимального метафиза, диафиза и дистального метафиза бедренной кости. Морфофункциональную оценку развития остеопороза оценивали у животных в возрасте 8 месяцев путем оценки регионарной микроциркуляции, проведения сосудистых тестов и гистоморфометрического исследования. Забор крови осуществляли у животных в возрасте 8 месяцев из полости левого желудочка сердца во время проведения процедуры эвтаназии. Иммуноферментным анализом определяли концентрации костной щелочной фосфатазы, гидроксипролина и дезоксипринолина.

Результаты и их обсуждение. В рамках данного исследования мы показали, что у мышей с генотипом *Hsd2*$^{-/-}$ к 6 месяцу жизни обнаруживается статистически значимое снижение плотности костной ткани, которое прогрессирует к 7 и 8 месяцу жизни. На 8 месяце жизни животных снижение плотности костной ткани сопровождается статистически значимым снижением уровня микроциркуляции в кости и увеличением коэффициента эндотелиальной дисфункции. Также, в данном исследовании мы также увидели усиление активации процессов, приводящих к нарушению процессов костного ремоделирования. В группе животных с генотипом *Hsd2*$^{-/-}$/*Apoe*$^{-/-}$ мы обнаружили статистически значимые отличия от мышей с отсутствием экс-

прессии 11β-HSD2 в показателях плотности и микроциркуляции в костной ткани, ширины костных трабекул. Также, в группе двойных трансгенов обнаружено статистически значимое повышение гидроксипролина и дезоксипринолина, при отсутствии достоверных изменений концентрации костной щелочной фосфатазы. Указанный факт свидетельствует о выраженной активации процессов костной резорбции при отсутствии активации процессов остеосинтеза что и приводит к обнаруженному нарушению процессов костного ремоделирования.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00376 (https://rscf.ru/project/22-25-00376).

Выводы. У мышей с отсутствием экспрессии 11β-HSD2 (*Hsd2*$^{-/-}$) и, в большей степени, у мышей с нулевой экспрессией 11β-HSD2 и аполипопротеина Е (*Hsd2*$^{-/-}$/*Apoe*$^{-/-}$) обнаружены структурные и функциональные изменения костной ткани, характерные для остеопороза.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-82

Изучение участия нейростероидного компонента в механизме действия амитриптилина

Королев А. О., Волкова А. В., Кудряшов Н. В., Калинина Т. С.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, e-mail: tony.korolev@gmail.com.

Актуальность. Известно, что нейростероиды, в частности аллопрегненолон, являются положительными модуляторами ГАМКа рецептора и оказывают анксиолитический и антидпрессивный эффекты. В тесте Порсолта на мышах показана зависимость антидепрессивной активности флуоксетина от функциональной активности митохондриального транспортного белка (TSPO). Можно предположить, что ГАМК компонент в механизме действия антидепрессантов связан с активностью положительного нейростероидного модуляторного участка ГАМКа рецептора.

Цель. Оценить роль нейростероидной системы в реализации интероцептивных эффектов трициклического антидепрессанта амитриптилина (Амн) в условиях лекарственной дифференцировки у крыс Вистар и оценить влияние на эффекты амитриптилина в тесте Порсолта у мышей.

Материалы и методы. Лекарственная дифференцировка (ЛкД) проведена на 12 самцах крыс Вистар массой 250 – 300 г. Крысы, обучаемые ЛкД на основе питьевой мотивации, получали воду только в качестве вознаграждения при тренировке и после сеансов обучения в течение 30 мин. Методика вынужденного плавания по Порсолту выполнена на 30 беспородных самцах мышей массой 25 – 30 г. по протоколу с предварительным сеансом обучения (5 минут). Вещества: амитриптилин (Амн) (5,4 мг/кг, р-р для инъекций) в качестве дифференцируемого интероцептивного стимула при формировании лекарственной дифференцировки «Амн — физиологический раствор»; индометацин (7,5 мг/кг, субстанция) и финастерид (5 мг/кг, субстанция) использовали в тесте на антагонизм с интероцептивными эффектами Амн; прегненолон (50 мг/кг, субстанция) применяли в тестах на замещение эффектов Амн; РК11195 (5 мг/кг, субстанция) использован совместно с Амн в тесте вынужденного плавания.

Результаты и их обсуждение. У 11 из 12 крыс стабильное воспроизведение условно-рефлекторного навыка различения Амн (5,4 мг/кг) и контрольного раствора регистрировали после 16-ти сеансов тренировки. При заместительном тестировании при использовании Амн (1,35 — 5,4 мг/кг) установлена прямая пропорциональная зависимость интероцептивных стимульных эффектов Амн от дозы, что свидетельствует об удовлетворительном уровне сформированной ЛкД. Один из путей метаболизма прогестерона приводит к синтезу аллопрегненолона под воздействием ферментов 5-альфа-редуктазы и 3-альфа-гидроксистероидной оксидоредуктазы. Специфическими ингибитором 5-альфа-редуктазы является финастерид, селективную блокаду 3-альфа-гидроксистероидной оксидоредуктазы вызывает индометацин. Введение РК11195 вызывает блокаду митохондриального транспортного белка 18 кДа, реализующего поступление являющегося субстратом первого этапа нейростероидогенеза холестерина в митохондрию. Нейростероидный предшественник прегненолон не воспроизводил стимульных свойств Амн (5,4 мг/кг). В тесте на антагонизм со стимульными свойствами Амн индометацин не оказывал влияния на интероцептивные эффекты первого. При комбинацииАмн ифинастерид (5 мг/кг) стимульные свойства антидепрессанта не изменялись. В тесте Порсолта выявлено отсутствие влияния РК11195 на антидепрессивные эффекты Амн. Таким образом, при оценке антидепрессивного и интероцептивных эффектов Амн влияние нейростероидного звена в механизме действия препарата не обнаруживается.

Выводы. 1. Ингибиторы синтеза нейростероидов индометацин (7,5 мг/кг, в/б) и финастерид (5 мг/кг, в/б) не ослабляют интероцептивные эффекты Амн (5,4 мг/кг, в/б) у крыс, обученных ЛкД «Амн-физ р-р». 2. Нейростероидный предшественник прегненолон (30 – 50 мг/кг, в/б) не воспроизводит интероцептивных эффектов Амн (5,4 мг/кг, в/б). 3. Блокатор митохондриального транспортного белкаРК11195 (5 мг/кг, в/б) не влияет на антидепрессивные свойства Амн в тесте Порсолта.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-82a

Нейросетевое моделирование всасываемости через желудочно-кишечный тракт фармакологически активных соединений

Королева А. Р., Васильев П. М., Кочетков А. Н., Голубева А. В.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: korolyova1698@mail.ru

Актуальность. В настоящее время изучение фармакокинетических характеристик химических соединений представляет собой важный этап в разработке новых лекарственных препаратов. Доэкспериментальная компьютерная оценка позволяет сократить временные и материальные затраты, обеспечивает отбор для дальнейших исследований наиболее перспективных лекарств-кандидатов. Одним из ключевых фармакокинетических параметров является всасываемость в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека, так как она оказывает существенное влияние на биодоступность перорально вводимых лекарственных средств. А низкая пероральная биодоступность, обусловленная плохим уровнем всасываемости в ЖКТ, является одной из частых причин неудач при открытии лекарств на поздних стадиях исследований. Таким образом, моделирование *in silico* всасываемости в ЖКТ человека фармакологически активных соединений представляет собой достаточно актуальную задачу.

Цель. Построение регрессионной нейросетевой модели для прогнозирования всасываемости в ЖКТ человека фармакологически активных соединений.

Материалы и методы. Из открытых литературных источников была собрана информация о структуре 572 химических соединений, экспериментально исследованных на уровень всасываемости в ЖКТ человека, выраженный в процентах. После предварительной обработки данных и проверки на наличие ошибок в записях 2D-структур была создана верифицированная база данных, которая использовалась в качестве обучающей выборки для нейросетевого моделирования. Обучение 2000 искусственных нейронных сетей регрессионной модели проводили в программе Statistica 7 по методу наименьших квадратов. Архитектура сетей была задана как двухслойный перцептрон с узким горлом. Входными нейронами служили физико-химические параметры соединений обучающей выборки, полученные с помощью программы DruLiTo. Отбор наилучшей модели проводился путем сопоставления коэффициентов множественной корреляции R.

Результаты и их обсуждение. Было обучено 2000 нейронных сетей, из которых выбрана одна наилучшая для прогнозирования уровня всасываемости в ЖКТ человека фармакологически активных соединений. Коэффициент корреляции полученной регрессионной модели составляет 0,908 и является статистически значимым, так как уровень его достоверности $p < 5 \cdot 10^{-7}$. Это говорит об эффективности использования представленной методики.

Выводы. Нейросетевое моделирование по физико-химическим параметрам является перспективным методом для прогноза уровня всасываемости в ЖКТ человека. Полученная регрессионная нейросетевая модель может быть использована для дальнейшего скрининга фармакологически активных соединений.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-83

Кардиопротективная активность новых тиентансодержащих производных ксантина

Корунас В. И., Фахретдинова А. К., Абзалилов Т. А., Валиуллина З. А., Баширова Л. И.

ФГБОУ ВО Башкирский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, г. Уфа, e-mail: AVSamorodov@gmail.com

Актуальность. На сегодняшний день заболевания системы кровообращения, а также их осложнения являются ведущей причиной смерти и стойкой утраты работоспособности среди взрослого населения. Последствием инфаркта миокарда и ишемически-реперфузионного повреждения является неблагоприятное сердечное ремоделирование (характеризуется изменениями в экспресии различных генов, связанных с клеточной смертью, гипертрофией, внеклеточными матричными компонентами, производством коллагена и повышением фиброза в сердце), что ведет к прогрессии сердечной недостаточности, значительно ухудшающей качество жизни пациента. Тем самым, требуется большая необходимость в дополнительной кардиопротективной терапии, чтобы предотвратить влияние ишемическо-реперфузионного повреждения на функцию сердца и улучшить дальнейший прогноз выживаемости пациентов.

Цель. Оценка кардиопротективных свойств *in vitro* тиентансодержащих производных ксантина.

Материалы и методы. Объектами исследования были выбраны 10 новых тиентансодержащих производных ксантина. Вся экспериментальная работа выполнена на 90 белых беспородных половозрелых крысах самцах (225,7 ± 22,4 г) в соответствии с международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных в лабораторных условиях, Правилами проведения лабораторных доклинических исследований в Российской Федерации (ГОСТ 3 51000.3–96 и 51000.4–96, ГОСТ 50258–92) и приказом Минздравсоцразвития России № 708н (23.08.2010) «Об утверждении правил проведения лабораторных исследований» (GLP). В асептических условиях животных наркотизировали тиопенталом натрия (40 мг/кг внутрибрюшинно), проводили торакотомию. После извлечения сердца проводилась его перфузия оксигенированным раствором Кребса-Хензлайта с последующими периодами ишемии и реперфузии. В контрольных временных точках производился сбор перфузата, регистрация показателей возбудимости и сократимости миокарда. После периода реперфузии часть препаратов фиксировалась 10 % забуференным раствором формалина и в последующем направлена на гистологическое исследование, другая часть окрашивалась трифенилтетразолийхлоридом для макроскопической оценки повреждения миокарда. Результаты исследования были обработаны с применением статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Результаты и их обсуждения. В результате морфологического исследования было обнаружено снижение повреждения эндотелия у опытных образцов в сравнении с контрольными образцами ткани миокарда. Так же при макроскопической оценке препаратов экспериментальной группы сердец было выявлено снижение площади некротизированной ткани в сравнении с контрольной группой. Полученные данные подтверждались значительным снижением уровня креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы в экспериментальной группе по результатам биохимического исследования перфузата, полученного в ходе эксперимента. Наиболее выраженным кардиопротективным эффектом обладало соединение 3-метил-8-пиперазино-7-(диоксотиетанил-3)-1-бутилксантина гидрохлорида.

Выводы. Согласно результатам эксперимента, исследуемое вещество обладает выраженным кардиопротективным эффектом, вероятно, обусловленным его высоким антиоксидантным потенциалом.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-83a

Поиск средств для регуляции цитокинового шторма

Косолапов В. А.[1], Спасов А. А.[1], Бабков Д. А.[1], Соколова Е. В.[1], Смирнов А. В.[1], Чарушин В. Н.[2], Русинов Г. Л.[2], Овчинникова И. Г. [2], Федорова О. В.[2]

[1]*Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Волгоград, e-mail: vad-ak@mail.ru*
[2]*Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УРО РАН, г. Екатеринбург, e-mail: rusinov@ios.uran.ru*

Актуальность. При тяжелом течении COVID-19 во многих работах описан синдром выброса цитокинов. При этом в развитии респираторного дистресс-синдрома важную роль играет ИЛ-6, продуцируемый гиперактивированными макрофагами. В результате «цитокиновый шторм» циркулирует во многих органах и приводит к полиорганным повреждениям.

Цель. Поиск новых веществ, снижающих цитокиновый шторм в ряду аминопроизводных диарилпиримидинов.

Материалы и методы. При синдроме выброса цитокинов является происходит провоспалительная активация (М1-поляризация) макрофагов, для моделирования которой *in vitro* использовали стимуляцию пула активированных перитонеальных макрофагов мышей агонистом TLR4с рецепторов — липополисахаридом (ЛПС) *E. coli*. Для воспроизведения осложнений, характерных для тяжелого течения бактериальных и вирусных инфекций легких, была настроена модель острого поражения легких мышей орофарингеальным введением ЛПС.

Результаты и их обсуждение. Выявлено несколько соединений, снижающих выброс цитокинов. Морфологически было подтверждено предотвращение активации макрофагов рядом веществ, аналогично дексаметазону, которые подавляли образование распластанных форм и псевдоподий макрофагов. У мышей с гиперцитокинемией было отмечено выраженное снижение двигательной активности, вялость и седация в тесте «Открытое поле». Влияние ЛПС на двигательное и поведенческое состояние животных снижалось под действием дексаметазона. Орофарингеальное введение ЛПС привело к выраженному увеличению индекса проницаемости легких по сравнению с интактной группой, в то время как профилактическое введение дексаметазона снизило проницаемость легочных капилляров. Выявлено соединение IOS-HC-64, значительно снижавшее степень воспаления и повреждения легочной ткани, не уступая препарату сравнения дексаметазону по совокупности показателей, при этом не оказывая иммунодепрессивного действия на клеточное звено иммунитета.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Соглашение 075-15-2020-777.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-83b

Изучение биологической активности лекарственных препаратов с использованием инфузорий *Tetrahymena pyriformis*

Кост Н. В.[1], Черемных Е. Г.[1], Позднякова А. Н.[1], Соболева Л. В.[1], Соколов О. Ю.[1], Андреева Л. А.[2], Мясоедов Н. Ф.[1,2]

[1]*ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, e-mail: nat-kost@yandex.ru*
[2]*ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, e-mail: Myasoedov-NF.img@yandex.ru*

Актуальность. Скрининг биологической активности новых соединений с целью создания на их основе лекарственных препаратов — важное, но дорогое направление фармакологии. Инфузории как тест-организм обычно используются для оценки токсичности объектов окружающей среды и кормов для сельскохозяйственных животных. Однако их высокий потенциал для начального скрининга биологической активности новых соединений не достаточно оценен. Исследуемые вещества помимо токсического эффекта могут стимулировать размножение инфузорий. Пролиферация инфузорий — новый параметр оценки биологической активности предполагаемых лекарственных препаратов.

Цель. Продемонстрировать возможность изучения биологических эффектов и молекулярных механизмов действия новых

лекарственных препаратов по их влиянию на пролиферацию инфузорий *Tetrahymena pyriformis*.

Материалы и методы. Количество живых инфузорий *Tetrahymena pyriformis* оценивали в специально разработанной установке, считывающей количество подвижных клеток. Пролиферативный эффект оценивали по количеству активных клеток через сутки инкубации.

Результаты и их обсуждение. Стимуляцию пролиферации инфузорий вызывает известный ноотропный пептид синтетический аналог АКТГ (4-7) семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro). Эквимолярная смесь аминокислот, входящих в состав семакса, не стимулировала рост культуры. Другой аналог АКТГ(6-9) His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro подавляет пролиферацию инфузорий. Наиболее выражен пролиферативный эффект у пептидного анксиолитика с ноотропным действием селанка. Добавление метионина в структуру этого пептида (Met-Thr -Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) приводит к потере пролиферативной активности клеток. Совпадение ноотропного и пролиферативного эффектов пептидов свидетельствует в пользу адекватности используемой модели. Тетрапептид Pro-Gly-Pro-Leu стимулировал пролиферацию инфузорий. В то время как трипептид Pro-Gly-Pro оказывал дозозависимое токсическое действие. Модифицированные эндорфиноподобные пептиды Met-Glu-Asp-Arg-Pro-Gly-Pro и Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Pro-Gly-Pro также оказывают токсическое действие на инфузорий в культуре клеток. Такое свойство пептидов может быть перспективным с точки зрения использования их в качестве антибактериальных препаратов. Нейротензинподобные пептиды Met-Pro-Tyr-Ala, Met-Pro-Tyr-Trp-OMe, Tyr-Pro-Tyr-Phe и синтетический аналог лей-энкефалина даларгин не влияли на пролиферацию инфузорий. Гексапептид Thr-Gly-Glu-Hse-His-Arg дозозависимо стимулировал пролиферацию инфузорий. Введение в культуру селективного антагониста ионотропных NMDA-рецепторов МК801 значимо снижало его пролиферативный эффект, что свидетельствует об участии глутаматных рецепторов в пролиферативном действии пептида.

Выводы. Влияние новых синтетических препаратов на пролиферацию инфузорий *Tetrahymena pyriformis* может быть быстрым, эффективным и относительно дешевым методом изучения их биологической активности и молекулярных механизмов действия.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-84

Антидепрессивный эффект соединения ГМЛ-3 — лиганда транслокаторного белка TSPO в модели «выученная беспомощность» у беспородных крыс

Котельникова С. О., Садовский М. С., Крайнева В. А., Вальдман Е. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: ailantha@mail.ru

Актуальность. Транслокаторный белок (18 кДа, translocator protein, TSPO) — полипептид, локализующийся на наружной мембране митохондрий, участвует во многих процессах в организме, в том числе, в синтезе нейростероидов. Снижение биосинтеза нейростероидов рассматривается как компонент патогенеза депрессивных расстройств, а восстановление их уровня входит в профиль антидепрессивного действия ряда препаратов. Лиганды TSPO являются перспективными для разработки на их основе анксиолитиков и антидепрессантов. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова под руководством член-корр. РАН Гудашевой Т. А. были созданы высокоаффинные и селективные к TSPO лиганды на основе пирроло[1, 2-*a*]пиразина.

Цель. Изучение антидепрессивной активности соединения ГМЛ-3 (*N*-бутил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1, 2-*a*]пиразин-3-карбоксамид) в модели «выученная беспомощность» (ВБ) у крыс с разными типами эмоционально-стрессовой реакции.

Материалы и методы. Белые беспородные крысы-самцы массой 180 – 200 г были разделены по типу активности в ярко освещенном «открытом поле» на высоко (ВА), средне (СрА) и низко активных (НА). Общую двигательную активность определяли, как суммарное число пересечённых центральных и периферических сегментов и вертикальных стоек. С учетом ранее полученных результатов ВА крысы как менее предрасположенные к формированию состояния ВБ в исследование не включались. Для моделирования депрессивно-подобного состояния ВБ в 1-й и 2-й дни эксперимента крыс в боксах подвергали через электродный пол воздействию 30 неизбегаемых электрических импульсов (0,7 мА, 30 сек). На 3-й день помещали в те же камеры, но с отверстием в перегородке, позволяющим перебежать в безопасный отсек и избавиться от удара током (30 ударов, 0,7 мА, 6 сек., через 33 сек). За 3 сек. до тока включали звук. Критерием развития состояния ВБ считали не менее 20 отказов от избегания при 30 ударах током. Далее все животные с ВБ в группах НА и СрА были разделены на три подгруппы, которым 14 дней вводили: дистиллированную воду — контроль; ГМЛ-3 в дозе 1, 0 мг/кг; амитриптилин в дозе 5 мг/кг. На 14–й день проводили оценку сохранения состояния ВБ.

Результаты и их обсуждение. На 3-й день в группе НА состояние ВБ сформировалось у 42,5 %, в группе СрА — у 53 %. На 14-й день в группе НА значимо снизилось количество животных с ВБ после введения ГМЛ-3 — с 13 (42 %) до 8 (26 %) ($p < 0,05$), а в группах контрольной и получавшей амитриптилин снижение количество животных с ВБ не достигло уровня значимости. При этом достоверных различий между подгруппами не установлено. В группе СрА значимое снижение количество животных с ВБ наблюдалось во всех подгруппах — после 14-дневного введения ГМЛ-3 — с 18 (50 %) до 11 (30,5 %) и амитриптилина — с 18 (51 %) до 9 (26 %), а также в контрольной группе с 21 (58 %) до 14 (39 %), что не позволяет оценить эффективность препаратов. В группе НА крыс значимое снижение количества животных с ВБ после введения ГМЛ-3 в течение 14 дней можно рассматривать как проявление антидепрессивного эффекта, поскольку в контрольной группе различия не были статистически значимыми. При этом в группе НА крыс не проявился эффект амитриптилина, что, возможно, связано с недостаточной длительностью введения. Имеются данные, что антидепрессивный эффект амитриптилина проявляется не во всех экспериментальных моделях и зависит от продолжительности введения.

Выводы. Беспородные крысы с низкой активностью в стрессовых условиях ярко освещенного «открытого поля» наиболее предрасположены к формированию и сохранению состояния «выученной беспомощности».

ГМЛ-3 в дозе 1,0 мг/кг, 14 дней, оказывает антидепрессивное действие в модели ВБ у низко активных крыс, снижая количество животных с ВБ.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-84a

Тромболитическая терапия у больных с ишемическим инсультом: взаимосвязь концентрации фибриногена и геморрагических осложнений

Кочетов А. Г.[1, 2]

[1]*ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России*
[2]*АНО ДПО «Институт лабораторной медицины»*

Актуальность. Назначение больным с ишемическим инсультом тромболитической терапии в настоящее время является наиболее безопасным и эффективным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в первые 4,5 часа от начала развития симптоматики. Принимая во внимание биологическую роль фибриногена, лабораторно обоснованная антитромботическая терапия может повышать вероятность хорошего функционального восстановления и снижать риск летального исхода и геморрагических осложнений, в частности, геморрагической трансформации при тромболизисе.

Цель. Изучение прогностической значимости концентрации фибриногена у больных с ишемическим инсультом при проведении тромболитической терапии.

Материалы и методы. Общее количество пациентов, включённых в исследование, составило 402 человека, из них 181 пациент с проведением тромболитической терапии (ТЛТ) рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rt-PA). Проведение ТЛТ препаратом rt-PA осуществлялось по стандартной схеме в дозировке 0,9 мг/кг массы тела (максимальная доза — 90 мг); 10 % дозы вводилось в виде болюса внутривенно струйно в течение 1 минуты, оставшаяся часть (90 %) — внутривенно в течение часа через шприцевой дозатор, в соответствии с инструкцией по применению препарата и рекомендациями Американской Ассоциации по проблеме инсульта. Средний

возраст пациентов составил 64,0 ± 12,4 года, количество мужчин 252 (62,3 %), женщин 150 (37,7 %), длительность госпитализации — 20,8 ± 4,7 дня. Включение в исследование, а также терапия и лабораторные исследования проводились в соответствии с критериями и рекомендациями, изложенными в клинических рекомендациях МЗ РФ «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» (2021).

Результаты и их обсуждение. У больных с ишемическим инсультом концентрация фибриногена обладает наибольшей значимостью в прогнозе осложнений по сравнению со скрининговыми коагулологическими тестами, представленными в клинических рекомендациях. При отсутствии ТЛТ наиболее значимая концентрация фибриногена отмечается на 4 сутки наблюдения. Индекс точности прогностической модели составил 90,2 %, $p = 0{,}014$. При проведении ТЛТ наиболее значимой является исходная концентрация фибриногена. Индекс точности прогностической модели составил 91,7 %, $p = 0{,}007$. У больных с ишемическим инсультом и проведением ТЛТ исходная концентрация фибриногена в диапазоне от 200 до 330 мг/дл характеризуется наименьшей частотой геморрагической трансформации (ГТ) и летального исхода (ЛИ) и отсутствием симптомной ГТ; 330 – 385 мг/дл — наличием асимптомной ГТ с геморрагическим инфарктом 1 типа без ЛИ; 385 – 423 мг/дл — повышением риска асимптомной ГТ с геморрагическим инфарктом 2 типа, симптомной ГТ, повышением частоты ЛИ. Исходный уровень фибриногена более 423 мг/дл сопряжен с высокой частотой симптомной ГТ и ЛИ.

Вывод. При проведении тромболитической терапии исходная концентрация фибриногена ассоциирована с вероятностью геморрагической трансформации и летального исхода в остром периоде ишемического инсульта.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-85

Новые возможности применения искусственного интеллекта в фармакологии

Кошечкин К. А.[1], Яворский А. Н.[2]

[1]*Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России, e-mail: koshechkin_k_a@staff.sechenov.ru*

[2]*МГЮА им. О. Э. Кутафина Минобрнауки России*

Актуальность. Применение цифровых технологий является перспективным трендом инновационного развития мировой медицинской науки и фармацевтической промышленности. Указом Президента России от 10 октября 2019 г. № 490 «О развитии искусственного интеллекта в Российской Федерации» поставлена задача поддержки научных исследований в целях обеспечения опережающего развития искусственного интеллекта (ИИ). Передовым направлением ИИ являются большие языковые модели (LLM), такие как GPT-3, потенциально способные совершить революцию в фармакологии.

Целью работы является анализ перспектив применения ИИ в фармакологии.

Материалы и методы. Анализ результатов использования ИИ в фармакологии был проведен в соответствии с рекомендациями «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (PRISMA). Поиск информации проведен по базам данных PubMed и IEEEXplore.

Результаты и их обсуждение. В процессе поиска новых лекарств технологии LLM, используя передовые алгоритмы машинного обучения, могут прогнозировать как разные молекулы будут взаимодействовать друг с другом на основе их физических и химических свойств и пространственной структуры. LLM также могут выявить новые фармакологические мишени путем анализа крупномасштабных геномных и протеомных данных для выявления генов и белков, определяющих этиологию и патогенез заболеваний. В результате ИИ способен виртуально генерировать миллионы новых молекул и предсказать, какие из них будут потенциально активны в отношении сотен тысяч белков-мишеней. Затем, используя алгоритмы обучения нейронных сетей, автоматически определить какие соединения следует создать и протестировать в условиях реальных экспериментов. Сегодня в мире и нашей стране выполняются десятки проектов по поиску новых лекарств с использованием ИИ. Ожидается что использование ИИ может многократно сократить время разработки и инвестиции в создание лекарств.

LLM становиться основой развития персонализированной медицины позволяя предсказывать эффективность и безопасность лекарств для отдельных пациентов на основе их генетического паспорта.

Внедрение ИИ в фармакологию сопровождается рядом проблем. Отсутствуют единые протоколы для исследований по созданию лекарств при помощи технологий ИИ. Нет общепринятых бенчмарков для сравнения различных ИИ-технологий и критериев их эффективности при решении прикладных фармакологических задач. Высока потребность в квалифицированных специалистах по применению ИИ в фармакологии.

Выводы. Применение ИИ является перспективным направлением развития фармакологии, способным изменить процесс открытия лекарств и обеспечить их безопасное и эффективное персонализированное применение.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-85a

Метаболизм потенциального кардиопротектора АЛМ-802 у крыс

Кравцова О. Ю., Литвин А. А., Колыванов Г. Б., Жердев В. П.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: mojaevdim@mail.ru

Актуальность. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» синтезировано соединение N_1-(2,3,4-триметоксибензил)-N_2-{2-[(2, 3, 4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина (в виде тригидрохлорида) с рабочим шифром АЛМ-802, которое по своей кардиопротективной активности, изученной на животных, как минимум, не уступает эталонному препарату триметазидину. Необходимым этапом разработки оригинального лекарственного средства (ЛС) является доклиническое изучение его фармакокинетики и метаболизма.

Цель. Целью настоящего исследования является индентификация возможных метаболитов АЛМ-802 и выявление основных путей биотрансформации в организме крыс.

Материалы и методы. На трехквадрупольном масс-спектрометрическом детекторе TSQ Altis (Thermo Scientific, США) изучали процессы ионизации (электроспреем, режим положительных ионов) и фрагментации молекулы АЛМ-802 (определение молекулярного иона, изучение путей фрагментации, выявление специфических фрагментов и т.д.). Далее проводили теоретический анализ химической структуры и масс-спектров АЛМ-802, что позволило составить перечень его теоретически возможных метаболитов, а также их молекулярных масс. Исходя из предположения, что метаболиты имеют такие же фрагменты (дочерние ионы, продукт-ионы), как и целевое соединение были получены теоретически возможные MRM (Multiple Reaction Monitoring)-переходы предполагаемых метаболитов. Детектирование возможных метаболитов в экспериментальных образцах проводили на ВЭЖХ системе Ultimate 3000 (Thermo Scientific, США), совмещенной с масс-спектрометром. Для сбора и обработки хроматографических данных использовали программное обеспечение «Xcalibur» (v.4.2.28.14, Thermo Scientific, США).

Изучение метаболизма АЛМ-802 проводили в плазме крови и гомогенатах печени крыс. Пробы крови отбирали декапитацией в пробирки, содержащие 5 % K_2ЭДТА, в дискретные интервалы времени: через 0 (контроль), 0.25, 0.5, 1, 1.5 ч после однократного внутрижелудочного введения ЛС в дозе 300 мг/кг. У декапитированных животных также изымали печень и гомогенизировали её с 3-кратным добавлением деионизованной воды.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенного исследования в гомогенатах печени выявлены следующие предполагаемые метаболиты: дезметил-АЛМ-802 (М-1), дезметил-АЛМ-802-*О*-сульфат (М-2), дезметил-АЛМ-802-*О*-глюкуронид (М-3), дидезметил-АЛМ-802-О-сульфат (М-4), дидезметил-АЛМ-802-*О*-диглюкуронид (М-5), дидезметил-АЛМ- 802-*О*-дисульфат (М-6). В плазме крови обнаружены только М-1, М-2 и М-3. Точное расположение деметилированных групп в триметоксибензильном фрагменте АЛМ-802 установить не представляется возможным. Стоит отметить, что если через 1 ч после введения ЛС суммарное содержание метаболитов по отношению к нативному соединению составляло 62 %, то уже через полчаса оно упало до 2 % даже в пробах печени.

Выводы. Основной путь биотрансформации потенциального кардиопротектора АЛМ-802 у крыс — деметилирование с последующей конъюгацией с серной или глюкуроновой кислотами.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-86

Влияние ингибитора пролилэндопептидазы на нарушения памяти и структуры «сон-бодрствование» у старых крыс

Крайнева В. А., Золотов Н. Н., Котельникова С. О., Воронина Т. А

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», email: zolotovnn@gmail.com

Актуальность. Старение сопровождается снижением функциональной активности ЦНС, приводя к нарушениям многих функций, в том числе интегративной деятельности мозга, памяти и сна. Показано, что в мозге старых крыс наблюдается существенное увеличение активности фермента -пролилэндопептидазы (КФ 3.4.21.26., ПЭП), что послужило основанием для изучения эффектов ингибитора этого фермента при нарушениях мнестических функций и фаз сна у старых животных.

Цель. Изучение влияния конкурентного ингибитора пролилэндопептидазы — карбобензокси-глутаминил-цианопирролидин (Инг) на нарушения памяти и структуры сон-бодрствование у старых крыс.

Материалы и методы. Эксперимент проводили крысах-самцах линии Вистар возраста 24 – 26 месяцев. Для сравнения были использованы молодые животные в возрасте 3 – 4 месяцев. В качестве корректора нарушений функций ЦНС при старении был использован конкурентный ингибитор ПЭП карбобензокси-глутаминил-цианопирролидин (Инг). Исследовали влияние Инг на процессы обучения и памяти в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) и на нарушенную у старых животных структуру циклов сон-бодрствование. Крысам вводили долговременные электроды в область сенсомоторной коры и гиппокампа и через 2 суток после операции проводили запись ЭЭГс последующей обработкой данных. Определяли латентные периоды наступления и продолжительность быстрого (парадоксального) и медленноволнового сна, а также периоды бодрствования. Инг в дозе 2 мг/кг вводили внутрибрюшинно в течение 10 дней. Контрольные животные получали физиологический раствор.

Результаты и обсуждение. В тесте УРПИ контрольные молодые крысы через 24 часа после обучения помнили об ударе током в темной камере и при воспроизведении УРПИ, проводимом через 24 часа или 7 суток после обучения, большую часть времени проводили на освещенной платформе. Старые контрольные животные при воспроизведении рефлекса забывали об ударе током и вели себя подобно необученным как через 24 часа, так и на 7 сутки после обучения, что свидетельствовало о нарушении процессов обучения и воспроизведения. Поведение старых животных, получавшие Инг, было сходным с поведением молодых крыс: при воспроизведении рефлекса через 24 часа и даже 7 суток после обучения, крысы помнили об электроболевом раздражении в темной камере и проводили большую часть времени на освещенной, что указывало на способность Инг устранять нарушения памяти у старых животных.

При регистрации циклов сна у старых животных выявлено увеличение латентных периода наступления как медленно-, так и быстро-волнового сна и перестройка биоэлектрической активности во всех исследуемых структурах мозга. У старых животных наблюдалось снижение содержания медленно- и особенно, быстроволнового сна и увеличение периодов бодрствования. Инг при курсовом введении старым животным не оказывал существенного влияния на структуру сна, но вызывал достоверное уменьшение латентного времени наступления как медленноволнового, так и быстроволнового сна, что свидетельствует об улучшении под влиянием Инг процесса засыпания, нарушенного при естественном старении.

Вывод. Конкурентный ингибитор пролилэндопептидазы — карбобензокси-глутаминил-цианопирролидин при курсовом применении у старых крыс в тесте условного рефлекса пассивного избегания улучшает процесс обучения и воспроизведения, а при регистрации циклов сна уменьшает латентный период наступления как медленноволнового, так и быстроволнового сна, что свидетельствует об улучшении нарушенного при старении процесса засыпания.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-86a

Исследования эффективности и безопасности применения налтрексона в различных лекарственных формах для лечения синдрома зависимости от опиоидов

Крупицкий Е. М.[1,2], Звартау Э. Э.[2], Блохина Е. А.[2]

[1]*ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: kruenator@gmail.com*
[2]*Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург*

Актуальность. Вопрос адекватного подхода к терапии синдрома зависимости от опиоидов (СЗО) на сегодняшний день остаётся весьма актуальным. Эффективность лечения, направленного на стабилизацию ремиссии и профилактику рецидива опиоидной зависимости, является довольно низкой. Основным средством, используемым в клинической практике для патогенетической терапии при СЗО, является антагонист мю-опиоидных рецепторов налтрексон. После приема 50 мг налтрексона per os блокирующее действие сохраняется в течение 24 часов. Для поддержания эффекта требуется ежедневный прием препарата и отсутствие пропусков, что трудновыполнимо большинством больных с СЗО в силу низкой приверженности терапии (комплайенса). Поэтому основной проблемой, связанной с использованием пероральной формы налтрексона в клинической практике, является низкая приверженность больных лечению.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения налтрексона в различных лекарственных формах для лечения пациентов с СЗО.

Материалы и методы. Проведённые нами исследования, направленные на улучшения приверженности терапии пероральным налтрексоном посредством комбинирования его с антидепрессантами (флуоксетином) или гуанфацином не продемонстрировали значительного эффекта таких сочетаний. Одним из наиболее эффективных путей решения проблемы низкого комплаенса является использование пролонгированных лекарственных форм налтрексона.

В России зарегистрирована имплантируемая депо-форма налтрексона — Продетоксон, блокирующий опиоидные рецепторы на срок 2 – 3 месяца. Для оценки эффективности и безопасности Продетоксона по сравнению с пероральным налтрексоном и плацебо было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в котором приняло участие 306 больных с СЗО, прошедших детоксикацию. Исследование показало, что использование налтрексона в имплантируемой форме позволяет достичь 6-месячной ремиссии более, чем у половины больных (53 %), что статистически достоверно больше, чем в группе перорального налтрексона (16 %) и плацебо (11 %). Еще одним подходом к решению проблемы низкой приверженности лечению больных СЗО может быть применение инъекционной формы налтрексона длительного высвобождения, блокирующей рецепторы опиоидов на срок 4 недели. В России была зарегистрирована первая инъекционная форма налтрексона длительного действия — Вивитрол. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, целью которого была оценка эффективности и безопасности антагониста опиоидных рецепторов налтрексона в инъекционной лекарственной форме продолжительностью 24 недели, приняли участие 250 больных с СЗО. В качестве основного показателя оценки эффективности было выбрано подтвержденное воздержание от употребления опиоидов. К концу шестимесячного курса лечения в программе лечения удерживались 53 % больных из группы инъекционного налтрексона по сравнению с 39 % больных из группы плацебо ($p < 0,05$).

Выводы. По данным проведённых нами исследований, депо-формы налтрексона (имплантируемые и инъекционные) являются более эффективными, чем пероральные, позволяют отчасти решить проблему комплаенса, возникающую при приеме пероральной формы. Формы налтрексона пролонгированного действия характеризуются хорошей переносимостью и открывают новые перспективы в терапии опиоидной зависимости.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-87

К возможности оценки кровоснабжения очага ишемии у крыс: Влияние фабомотизола

Крыжановский С. А., Симоненко С. А., Вититнова М. Б., Цорин И. Б.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: SAK-538@yandex.ru

Актуальность. При изучении фармакологических средств, предлагаемых для лечения больных ИБС, большое значение имеет оценка их влияния на кровоснабжение условно-интактного и ишемизированного миокарда с целью определения наличия/отсутствия синдрома «коронарного обкрадывания». Однако применяемые для этих целей методы требуют крупных экспериментальных животных и не позволяют отдифференцировать нутритивный кровоток от потока по шунтам. Этих недостатков лишен метод лазерной доплеровской флуометрии, который позволяет оценить в локальной точке интенсивность микроциркуляции. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» под руководством академика РАН С. Б. Середенина создан и фармакологически изучен анксиолитик фабоматизол (афобазол), который помимо анксиолитической активности обладает кардиопротекторным действием. Однако особенности влияния препарата на кровоснабжение ишемизированного миокарда не изучены.

Цель. Изучить влияние фабомотизола на микроциркуляцию в условно-интактном и ишемизированном миокарде.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на наркотизированных белых крысах-самцах (уретан 1300 мг/кг, в/б) массой 220 – 250 г. Животных рандомизировали на 3 группы: 1 — интактные животные, получавшие фабомотизол (n = 6); 2 — контрольные крысы с острой ишемией миокарда (n = 6); 3 — животные с острой ишемией миокарда, получавшие фабомотизол (n = 6). Острую ишемию миокарда вызывали окклюзией коронарной артерии. Фабомотизол вводили в/в в дозе 15 мг/кг за 5 минут до окклюзии коронарной артерии. Оценку микроциркуляции крови в миокарде проводили методом лазерной допплеровской флоуметрии с помощью компьютеризированного лазерного анализатора «ЛАКК-ОП2» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 3.0.2.395. Световодные зонды фиксировали на поверхности левого желудочка сердца в условно-интактной и ишемизированной зонах. При оценке микрокровотока рассчитывался показатель микроциркуляци в перфузионных единицах (перф. ед.).

Результаты и их обсуждение. Анализ данных показал, что у крыс с интактным сердцем фабомотизол не влияет на микроциркуляцию крови в миокарде. Так, исходный уровень микроциркуляции был равен 27,30 ± 1,79 перф. ед., через 10 минут после введения препарата уровень микроциркуляции практически не изменился — 26,60 ± 0,63 перф. ед. Совершенно другая картина наблюдалась в условиях острой ишемии миокарда. Окклюзия коронарной артерии вызывала резкое снижение уровня микроциркуляции в зоне ишемии. Так, если исходный уровень микроциркуляции крови равнялся 21,90 ± 0,98 перф. ед., то через 10 мин после окклюзии он снижался до 14,18 ± 1,22 перф. ед. (p < 0,0001). Фабомотизол, введенный за 5 мин до окклюзии, в первые 20 мин ишемии вызывал снижение уровня микроциркуляции крови в условно-интактной зоне миокарда, что, возможно, связано со способностью препарата перераспределять кровоток в пользу очага ишемии. Это предположение подтверждает величина микроциркуляции в зоне ишемии, где кровоток в течение всего периода окклюзии практически не изменялся по сравнению с исходным уровнем и был значительно больше, чем в контроле. Так, если на 30-й минуте ишемии в контроле кровоток в зоне ишемии составлял 14,80 ± 1,44 перф. ед., то у крыс, получавших фабомотизол, этот показатель составлял 19,77 ± 1,44 перф. ед. (p = 0,01).

Выводы. Таким образом, метод лазерной доплероской флоуметрии дает возможность оценить влияние веществ на кровоснабжение очага ишемии. Фабомотизол, не влияя на микроциркуляцию крови в интактном миокарде, способствует её поддержанию в зоне ишемии миокарда.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-87a

Плейотропные (кардиотропные) эффекты анксиолитика фабомотизола

Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Столярук В. Н., Вититнова М. Б.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: SAK-538@yandex.ru

Анксиолитик фабомотизол (5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио] бензимидазола дигидрохлорид, афабозол) синтезирован и фармакологически изучен в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова под руководством академика РАН С. Б. Середенина. При изучении спектра фармакологической активности фабомотизола было показано, что, помимо анксиолитической, препарат проявляет и выраженную кардиотропную активность. Однако, если анксиолитическая активность в эксперименте реализуется в диапазоне доз от 1,0 до 5,0 мг/кг, то кардиотропная преимущественно в дозах 7,5 – 10,0 – 15,0 мг/кг. Показано, что препарат на скрининговых моделях аритмий, а также на модели ваготонической фибрилляции предсердий проявляет выраженную антиаритмическую активность, сопоставимую с таковой для эталонных препаратов. Противофибрилляторная активность фабомотизола подтверждена на модели электрической фибрилляции желудочков (ЭФЖ) сердца (крысы, кошки). Методом поликардиографии показано, что антифибрилляторная активность препарата в условиях острой ишемии миокарда связана с его способностью препятствовать увеличению времени начала деполяризации эпикарда предсердий и перехода волны возбуждения от правого к левому предсердию. В опытах на кошках с денервированным миокардом показано, что фабомотизол в той же дозе, что и у интактных животных (7,5 мг/кг, в/в), статистически значимо повышает порог ЭФЖ сердца, т.е. реализует свое кардиотропное действие на уровне сердечной мышцы. На модели ЭФЖ у крыс было показано, что механизм антиаритмического действия фабомотизола (7,5 мг/кг, в/в) связан с его агонистическим влиянием на сигма-1 рецепторы (σ_1-R), поскольку на фоне их блокады неселективным антагонистом σ-Rs галоперидолом (0,5 мг/кг, в/в) целевое действие фабомотизола не реализуется. При изучении антиишемической активности фабомотизола на модели субэндокардиальной ишемии миокарда у крыс, вызываемой инфузией неселективного агониста β-адренорецепторов изопротеренола, было показано, что фабоматизол (10 мг/кг, в/в), так же, как и эталонный для этой модели антагонист ионов Ca^{2+} верапамил (1 мг/кг, в/в), статистически значимо (p < 0,05) уменьшает депрессию сегмента ST на ЭКГ. Антагонист σ-R галоперидол (0,5 мг/кг в/в) блокировал противоишемическое действие фабомотизола, но не влиял на антиишемическую активность верапамила, что подтверждает вышеприведенные данные о том, что кардиопротективное действие фабомотизола связано с его сродством к σ_1-R. В модельных экспериментах, воспроизводящих острый инфаркт миокарда (ИМ) у крыс, показано, что курсовая экспериментальная терапия фабомотизолом (10 мг/кг/сут. в течение 7 дней) в значительной степени защищает миокард от ишемического повреждения, статистически значимо (p = 0,0266) уменьшая площадь инфаркта миокарда (ИМ). В экспериментах, выполненных на трансляционной модели ХСН у крыс, методом эхокардиографии показано, что курсовая терапия фабомотизолом (15 мг/кг, в/б, ежедневно в течение 28 дней), уменьшает интенсивность ремоделирования левого желудочка сердца и способствует восстановлению его инотропной функции. Наличие у фабомотизола кардиопротективной активности было подтверждено в экспериментах на трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии (АКМП). При изучении молекулярных механизмов, лежащих в основе целевой активности фабомотизола в условиях АКМП, методом ПЦР показано, что у контрольных крыс в кардиомиоцитах значимо возрастает экспрессия мРНК генов IP3R1, IP3R2, IP3R3 и RyR2, а также регуляторных белков кальмодулина и Epac2, тогда как на фоне курсовой терапии фабомотизолом происходит статистически значимое, по сравнению с алкоголизированным контролем, снижение уровня экспрессии мРНК генов IP3R1 (p = 0,037), IP3R2 (p = 0,006), IP3R3 (p = 0,01), RyR2 (p = 0,032), CaM (p = 0,00002) и Epac 2 (p = 0,02). В докладе обсуждаются возможные механизмы, лежащие в основе кардиопротективного действия фабоматизола.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-88

Смесь липидов как растворитель малорастворимых веществ для доклинической оценки потенциальных антиагрегантов и антикоагулянтов

Крылова И. Д., Муминов Д. Д., Габдрахимова Р. А., Назмиева К. А., Завадич К. А.

ФГБОУ ВО Башкирский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, г. Уфа, e-mail: AVSamorodov@gmail.com

Актуальность. Заболевания системы кровообращения являются ведущей причиной смерти и инвалидизации населения во всем мире. В этой связи необходим поиск новых средств, способных в лечебных и профилактических целях корректировать систему гемостаза. Но поскольку целый ряд веществ, влияющих на систему гемостаза, являются водонерастворимыми и для их изучение требуются специальные растворители, которые непосредственно влияют на функциональную активность тромбоцитов, то проблема подбора наименее биологически активного растворителя является актуальной.

Цель. Изучить влияние потенциальных растворителей водонерастворимых веществ на коагуляционный компонент гемостаза в условиях *in vitro*.

Материалы и методы. Объекты исследования — этиловый спирт, ДМСО (диметилсульфоксид), ДМФА (N,N-Диметил-формамид) и диоксан (диэтилендиоксид), первоначально разработанный растворитель водонерастворимых соединений, представленный 10 %-ной масляной эмульсией на 1 л раствора. Аналогом растворителя может быть Smoflipid® (Швеция, Fresenius Kabi). Экспериментальная работа выполнена на крови здоровых доноров-мужчин 18 – 24 лет. Образцы бестромбоцитарной плазмы получали центрифугированием цитратной крови при 300g в течение 15 мин. Проводили определение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ) и концентрации фибриногена по A. Clauss. Растворимость дистиллированной воды, ДМСО, ДМФА, диоксана, этанола и 10 %-ной жировой эмульсии оценивали по растворимости малорастворимого вещества в воде. В качестве малорастворимого вещества была выбрана 2-ацетоксибензойная кислота. Полученные результаты были обработаны с помощью статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Дисперсионный анализ проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждения. Полученные данные показывают, что при выбранных условиях растворения все исследованные растворители, кроме дистиллированной воды и этанола эффективно и в равных количествах растворяют ацетилсалициловую кислоту. Результаты проведенных исследований демонстрируют, что все традиционные растворители, в отличие от раствора жировой эмульсии, значительно удлиняют время свертывания бестромбоцитарной плазмы. Таким образом, раствор жировой эмульсии для парентерального питания заявленного состава, эффективно растворяет выбранные малорастворимые в воде вещества и не оказывает влияния на показатели свертывания бестромбоцитарной плазмы.

Выводы. Вещества, обладающие собственной биологической активностью, не должны использоваться в качестве растворителей для изучения потенциальных эффектов лекарственных средств. Липидная смесь по результатам исследований является лучшим растворителем на этапе доклинических исследований новых препараты, влияющие на систему гемостаза *in vitro*.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-88a

Лекарственно-индуцированная ототоксичность как актуальная проблема фундаментальной и клинической фармакологии

Куделина О. М., Ганцгорн Е. В., Сафроненко А. В., Каплиев А. В., Батюшина А. М.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, e-mail: kuomi81@mail.ru

Актуальность. Лекарственно-индуцированная ототоксичность (ЛИО) как один из вопросов безопасности фармакотерапии, на сегодняшний день, является актуальной проблемой фундаментальной и клинической фармакологии. Способность определенных лекарственных средств (ЛС) вызывать ототоксичность установлена в отношении более 500 представителей различных групп, однако «лидерами» остаются антибиотики из класса аминогликозидов, некоторые нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), петлевые диуретики и противоопухолевые средства — производные платины. Механизмы развития ЛИО различны. Так, на фоне применения аминогликозидов и ЛС производных платины он обусловлен образованием активных форм кислорода, способствующих гибели волосковых клеток и повреждению спирального ганглия; прием НПВС вызывает снижение кровотока в улитке, активирует NMDA-рецепторы, однако, данные нарушения, как правило, носят обратимый характер; петлевые диуретики способствуют нарушению эндокохлеарного потенциала, так как изменяют электролитный состава эндолимфы внутреннего уха.

Цель. Демонстрация аминогликозид-ассоциированной ототоксичности на примере клинического случая.

Клинический случай. Больной П., 34 года, основной диагноз — хроническая болезнь почек, стадии обострения, получал заместительную терапию в виде перитонеального диализа. Процедуры проводились 3 раза в день, ежедневно. Через 6 месяцев пациент отметил признаки инфекционного воспаления в области катетера. Проводил обработку раны самостоятельно, используя раствор бетадина. На 3 сутки у больного появилась фебрильная температура (39°С), общая слабость, умеренные диффузные боли в области живота. С целью постановки диагноза пациенту в нефрологическом отделении были выполнены общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови и бактериологическое исследование. В ОАК зарегистрировали лейкоцитоз ($16 \cdot 10^9$/л), нейтрофилез со сдвигом формулы влево, повышение СОЭ до 54 мм/час. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение С-реактивного белка в 3 раза (12 пг/мл), 6-кратное увеличение уровня креатинина (780 мкмоль/л) и показателя мочевой кислоты в 2 раза (450 мкмоль/л). В посеве отделяемого из раны, а также перитонеальной жидкости был обнаружен *S. aureus*, чувствительный к гентамицину и амикацину. Предварительный диагноз: диализный перитонит, обусловленный *S. aureus*. С целью дезинтоксикационной терапии было назначено: инфузии физ. р-ра, гентамицин (160 мг 1р/день, в/м, 10 дней). Местно: обработку раны проводили: бетадином, перекисью водорода и гентамициновой мазью 0,1 %. Через сосудистый двухходовой катетер, установленный в правую яремную вену, промывали брюшинную полость физ. р-ром и антисептиками. На 2-е сутки температура тела снизилась до нормальных значений. На 10-е сутки: в ОАК — количество лейкоцитов снизилось до $8*10^9$/л; перитонеальная жидкость стала прозрачной, при посеве — патологической микрофлоры не выявлено; признаков воспаления мягких тканей вокруг перитонеального катетера не отмечалось. Спустя 2 недели, пациент предъявил жалобы на снижение слуха с обеих сторон. На основании результатов аудиограммы, был поставлен диагноз: 2-х сторонняя необратимая нейросенсорная тугоухость.

Таким образом, в данном клиническом случае представитель аминогликозидов — гентамицин проявил ототоксичность и стал причиной развития необратимой нейросенсорной тугоухости.

Выводы. ЛС, обладающие ототоксическим действием, следует применять только по строгим показаниям, основываясь на тяжести течения заболевания, осуществлять контроль слуха на протяжении курса терапии, а также индивидуально для каждого пациента подбирать режим введения ЛС.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-88b

Изучение формирования нарушений моноаминергических систем мозга самцов крыс Вистар в условиях модели аутизма, вызванной пренатальным введением пропионовой кислоты

Кудрин В. С., Наркевич В. Б., Бояркин В. С., Капица И. Г., Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, e-mail: kudrinvs@mail.ru

Актуальность. Показано что пропионовая кислота (ППК) вызывает аномальное поведение у грызунов, напоминающее аутичноподобное. ППК, которую производят кишечные микро-

организмы, а также поступающая экзогенно в организм, в избыточном количестве токсична для мозга. ППК вызывает окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию, нейровоспаление, усиливает пролиферацию, выживание глиальных клеток-предшественников, нейротрансмиттерные аномалии (снижение ГАМК, повышение глутамата, нарушение регуляции дофамина, серотонина и окситоцина) и др., что сопровождается нарушением формирования нейронных структур на ранних стадиях развития плода, и также нарушением нормального функционирования мозга (Mehan S, et. al, 2020).

На сегодняшний день одними из основных гипотез патогенеза аутизма являются нейрохимические, рассматривающие генез расстройств аутистического спектра (РАС) как следствие нарушения формирования нейротрансмиттерных систем мозга в онтогенезе, в первую очередь, серотонинергической.

Целью работы было изучение состояния дофамин-, серотонин- и норадренергических систем в структурах мозга крыс Вистар при моделированию РАС пренатальным введением ППК.

Материалы и методы. Опыты проведены на 23 самцах крыс Вистар массой тела 150 – 170 г., родительское поколение которых получено из питомника филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБТ России. Моделирование РАС: беременным крысам линии Вистар с 12 по 16 дни гестации (5 дней) подкожно вводили ППК в дозе 500 мг/кг. Самки крыс, потомство которых составило контрольную группу, в эти же сроки получали физиологический раствор в эквивалентном объеме (0,1 мл на 10 г веса). Полученное потомство было рандомизировано разделено на группы «Контроль» — 10 самцов и ППК — 13 особей. На 42 день постнатального развития животных декапитировали, после чего структуры мозга (префронтальная кора, гипоталамус, прилежащее ядро, стриатум и гиппокамп) извлекали на льду, замораживали в жидком азоте и взвешивали. Изучение содержания моноаминов и их метаболитов проводилось стандартным методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией.

Результаты и их обсуждение. Пренатальное введение ППК не влияло на уровень изученных нейромедиаторов — норадреналина, дофамина и серотонина и их метаболитов — МОФЕГ, ДОФУК, ГВК, 3-МТ и 5-ОИУК в гипоталамусе, прилежащем ядре, стриатуме и гиппокампе. Однако во фронтальной коре ППК достоверно повышала уровень как норадреналина (с 2,7 + 0,2 до 3,4 + 0,2 нмоль/г ткани), так и серотонина (с 4,5 + 0,6 до 6,4 + 0,4 нмоль/г ткани) и его метаболита 5-ОИУК (с 3,3 + 0,5 до 5,5 + 0,5 нмоль/г ткани). При одновременном снижении уровня метаболита норадреналина — МОФЭГ (с 0,5 + 0,1 до 0,2 + 0,03 нмоль/г ткани), что отразилось на снижении показателя оборота норадреналина МОФЭГ/НА (с 0,2 + 0,06 до 0,06 + 0,01).

Вывод. Полученные нами данные позволяют полагать, что основной мишенью в действии ППК является норадренергическая и серотонинергическая системы фронтальной коры мозга самцов крыс Вистар.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-89

Антикомпульсивная активность дипептидного миметика BDNF ГСБ-106

Кудряшов Н. В., Волкова А. В., Шимширт А. А., Козин Я. С., Наплёкова П. Л., Гудашева Т. А., Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: kunvi@mail.ru

Актуальность. Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) — психическое заболевание, характеризующееся обссессиями, которые вызывают дистресс и тревогу, и/или компульсиями, направленными на нейтрализацию дистресса и тревоги. Установлено, что уровни BDNF снижены в сыворотке и плазме крови больных ОКР, а полиморфизм генов BDNF и NTRK2 связан с генетической предрасположенностью к ОКР. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова сконструирован и синтезирован низкомолекулярный миметик BDNF — ГСБ-106, обладающий антидепрессивным эффектом. Вышеизложенное обусловливает актуальность изучения эффектов ГСБ-106 на экспериментальных моделях ОКР.

Целью исследования являлось изучение влияния ГСБ-106 и флуоксетина (ФЛК) на компульсивноподобное поведение мышей после однократного и хронического введения.

Материалы и методы. Исследование проведено на 188 самцах ICRмышей массой 25 – 35 г. ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина);1, 5, 10 мг/кг) и ФЛК (10 мг/кг) вводили в/ж за 60 мин до тестов однократно или 1 раз в день в течение 28 дней; агонист $5HT_{1A}$-рецепторов 8-OH-DPAT (2 мг/кг) вводили в/б за 15 мин до теста. Животным контрольной группы вводили эквивалентный объем растворителя. Компульсивноподобное поведение мышей оценивали в тестах «Закапывание шариков» и «Y-лабиринте». В последнем случае его моделировали введением 8-OH-DPAT. Результаты проверяли на нормальность распределения в обобщенном тесте Д'Агостино – Пирсона, после чего данные были представлены как M ± SEM. Отличия между группами определяли по методу однофакторного ANOVA с последующим множественным сравнением по критерию Тьюки.

Результаты и их обсуждение. Животные контрольной группы закапывали 11,0 ± 2,0 и 14,0 ± 1,0 шариков в тесте «Закапывание шариков» после однократного и хронического введения растворителя, соответственно. Однократное введение ФЛК приводило к уменьшению количества закопанных шариков в 45 раз ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, ГСБ-106 — в 2,4 раза в дозе 1 мг/кг ($p < 0,01$), в 2,9 раза в дозе 5 мг/кг ($p < 0,01$) и в 8 раз в дозе 10 мг/кг ($p < 0,001$). Хроническое введение ФЛК приводило к уменьшению этого параметра в 47 раз ($p < 0,001$), ГСБ-106 — в 1,8 раза в дозе 1 мг/кг ($p < 0,001$), в 2,6 раза в дозе 5 мг/кг ($p < 0,001$) и в 3 раза в дозе 10 мг/кг ($p < 0,001$), что свидетельствует об антикомпульсивной активности изучаемых веществ. Животные контрольной группы совершали 0,5 ± 0,2 и 1,3 ± 0,3 повторных выбора целевого рукава в тесте «Y-лабиринт» после однократного и хронического введения растворителя, соответственно. Введение 8-OH-DPAT приводило к увеличению этого параметра в 7 и 3 раза ($p < 0,001$) на фоне однократного и хронического введения растворителя, соответственно. Хроническое, но не однократное, введение ФЛК приводило к ослаблению этого эффекта 8-OH-DPATв 3 раза ($p < 0,001$) — до контрольных значений, что соответствует антикомпульсивному эффекту и согласуется с данными литературы. Однократное введение ГСБ-106 (10 мг/кг) приводило к ослаблению эффекта 8-OH-DPAT в 1,9 раза ($p < 0,05$), в то время как хроническое — в 2,9 раза в дозе 1 мг/кг ($p < 0,001$), в 1,7 раза в дозе 5 мг/кг ($p < 0,05$) и в 5,7 раза в дозе 10 мг/кг ($p < 0,001$).

Выводы. 1. ГСБ-106 и ФЛК обладают антикомпульсивной активностью во всех исследуемых дозах после однократного и хронического введения в тесте «Закапывание шариков». 2. ГСБ-106 после однократного введения в дозе 10 мг/кг, в отличие от ФЛК, обладает антикомпульсивной активностью на модели нарушения спонтанного чередования у мышей, вызванного 8-OH-DPAT. 3. ГСБ-106 после хронического введения во всех исследуемых дозах обладает антикомпульсивной активностью на модели нарушения спонтанного чередования у мышей, вызванного 8-OH-DPAT.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-89a

Доклинические исследования препарата на основе таргетных малых интерферирующих РНК для терапии рака прямой кишки

Кузеванова А. Ю.[1], Коротаева А. А.[1], Макарова Д. М.[2], Маслов М. А.[2], Алимов А. А.[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центт имени академика Н. Б. Бочкова», Москва, e-mail: andrei.alimov2010@yandex.ru

[2]Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова, МИРЭА — Российский технологический университет, Москва

Актуальность. Разработка лекарственных средств, основанных на принципах РНК-интерференции, сопряжена с решением целого ряда новых специальных теоретических и технологических задач. Ниже изложен опыт работы по доклиническим исследованиям препарата на основе малых интерферирующих РНК (миРНК) для комплексной терапии рака прямой кишки, накопленный нами за последние несколько лет.

Цель исследования. Оценить перспективы использования катионных липосом на основе катионного липида 1,26-бис(холест-5-ен-3β-илоксикарбониламино)-7,11,16-2-тетраазагексакозан тетрагидрохлорида (2Х3) и липида-хелпера 1,2-диолеоил-

sn-глицеро-3-фосфатидилэтаноламина (DOPE) в качестве одного из компонентов разрабатываемого на основе миРНК лекарственного средства.

Материала и методы. Оценку функциональных свойств синтезированных миРНК проводили при помощи коммерческого препарата Lipofectamine RNAiMAX, который рассматривали в качестве препарата сравнения для тестируемых катионных липосом. В экспериментах использовали линию клеток карциномы толстой кишки HT-29. Количество копий мРНК таргетных генов и количество экзогенных миРНК в образцах оценивали при помощи количественной ПЦР так, как это было описано ранее (Кузеванова и др. 2017). Все эксперименты на животных проводили в строгом соответствии с требованиями национального стандарта Российской Федерации. Химико-физические характеристики препарата контролировали при помощи метода динамического лазерного светорассеяния.

Результаты и обсуждение. В предварительных исследованиях показано, что миРНК к генам Livin и MCM4 при липосомальным переносе в клетки карциномы толстой кишки обеспечивают гибель 60 – 80 % клеток. Для стандартизации условий загрузки катионных липосом РНК дуплексами (миРНК) была проведена серия специальных экспериментов, в ходе которых показано, что включение в состав препарата 0,5 % полисорбата 80 позволяет стабилизировать размер получаемых частиц без потери конечного биологического эффекта. Оценку переносимости препарата при внутривенной инъекции анализировали на мышах. При выборе диапазона тестируемых доз руководствовались рекомендациями для препарата Invivofectamine, США. Показали, что при внутривенном введении максимальной тестируемой дозы, 3 мг/кг по дуплексу, каких-либо видимых проявлений токсичности не наблюдается. При пятикратном введении той же дозы, с интервалом 24 ч, значимых патологических нарушений не выявлено. При изучении особенностей распределения препарата в органах мышей после однократного введения исследовались дозы 2,5 мг/кг и 7,5 мг/кг. Показано, что миРНК неравномерно распределяются между тканями и демонстрируют зависимое от дозы накопление в органах. Максимальное накопление выявлено в печени и селезенке. При изучении фармакокинетических свойств препарата анализировали изменение концентрации миРНК в крови после однократного введения кроликам в дозе 0,8 мг/кг. Обнаружили, что при однократном внутривенном введении период полувыведения составляет от 3 до 6,9 часов.

Выводы. Полученные сведения позволяют считать, что использованные нами для доставки миРНК катионные липосомы могут быть рассмотрены в качестве возможного компонента разрабатываемого лекарственного средства. Представленные данные актуальны для планирования доклинических исследований при разработке препаратов на основе терапевтических миРНК.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-90

Анализ модели миодистрофии миоши в поведенческом тесте «вынужденное плавание с грузом»

Кузубова Е. В.[1], Радченко А. И.[1], Краюшкина А. М.[1], Чапров К. Д. [1,2]

[1]ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», Белгород, e-mail: 1015artek1015@mail.com
[2]Институт физиологически активных веществ ФГБУН ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН, Черноголовка, e-mail: chapkir@gmail.com

Актуальность. Заболевание миопатия Миоши относится к фенотипически гетерогенной группе наследственных мышечных дистрофий, вызванных мутациями в гене *DYSF* (2p13), который кодирует трансмембранный белок дисферлин, который участвует в восстановлении мышечных мембран. При данной патологии у пациентов наблюдается неоднородность мышечной слабости, прогрессирующее с разной скоростью. Как модель дисферлинопатии была исследованна линия мышей B6.A-Dysfprmd/GeneJ (Dysf–/–) с отсутствием экспрессии гена дисферлина.

Цель. Охарактеризовать мышей в возрасте 3 и 6 месяцев, нокаутных по гену *DYSF* в тесте «Вынужденное плавание с грузом».

Материалы и методы. Для проведения исследования сформированны группы из общих пометов по результатам генотипирования: 19 самцов линии Dysf–/– и 10 контрольных животных без модификации генома (WT) в возрасте 3 месяцев. До возраста 6 месяцев были состарены те же животные в неизменном количестве.

Тестирование проводили в сосудах из органического стекла с внутренним диаметром 30 см и высотой 60 см. Высота столба воды составляла 30 см, температура воды 21 ± 1 °C. Физические способности животных оценивали по критерию продолжительности плавания с грузом, прикрепленным к корню хвоста животного при помощи резиновой повязки и составляющего 5 % от массы тела. Вес животных определяли с точностью до 0,1 г, груз — 0,01 г. Длительность тестирования регистрировали при помощи секундомера с точностью до 1 с. Окончанием эксперимента считался момент утомления животного с нарушением моторно-координационной функции (вращение вокруг своей оси и заваливание на бок в толще воды): неспособность всплыть в течение 5 с на поверхность воды или отказ от плавания (погружение на дно более чем на 5 с).

Результаты и их обсуждение. По результатам теста «Вынужденное плавание с грузом» было выявлено, что животные линии Dysf–/– в возрасте 3 месяцев плавали в 32,3 % меньше по времени, чем мыши WT (581,3 и 393,6 с соответственно). В возрасте 6 месяцев экспериментальная группа самцов Dysf–/– плавала на 50,5 % меньше, чем животные контрольной группы (183,8 и 371,6 с соответственно).

Выводы. Результаты проведенного поведенческого тестирования «Вынужденное плавание с грузом» указывают на развитие симптоматики дисферлинопатии у мышей с увеличением возраста. Первые изменения уже детектируются в возрасте 3 месяцев и заболевание прогрессирует достаточно сильно к 6 месяцам, что позволяет использовать данную модель для дальнейшего исследования мышечной дистрофии.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-90a

Кросс-валидация количественного определения феназепама и его активного метаболита

Кузьмин И. И., Платова А. И., Мирошниченко И. И.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва, e-mail: pol-ncpz@ncpz.ru

Актуальность. Феназепам интенсивно метаболизируется в организме, лишь небольшая фракция от введенной дозы выводится в неизмененном виде. Ароматическое гидроксилирование является основным путем метаболизма данного препарата с образованием активного метаболита — 3-оксифеназепама (3-ОФ). Актуальной задачей является корректное определение концентраций феназепама и, в особенности, его метаболита (ввиду термической нестабильности) методом тандемной жидкостной хроматомасс-спектрометрии (LC–MS/MS) с целью обеспечения правильной дозировки лекарственного препарата.

Цель. Разработка эффективного метода LC–MS/MS и его проверка с помощью кросс-валидации для определения концентраций феназепама и его метаболита в плазме крови человека с применением твердофазной (SPE) и жидкостной экстракции с поддержкой (Support Liquid Extraction, SLE).

Материалы и методы. Анализ образцов проводился на жидкостном хроматографе Dionex UltiMate 3000 (США) совмещенным с квадрупольным масс-спектрометром TSQ Quantiva (Thermo Scientific, США). Детектор работал в режиме положительного мониторинга множественных реакций (+MRM) с использованием переходов протонированных молекулярных ионов аналитов и внутреннего стандарта (IS) метапролола. В исследовании было задействовано 100 пациентов в возрасте 41,5 ± 8,5 года с синдромом отмены алкоголя. Образцы плазмы крови разделяли на 2 аликвоты и экстрагировали двумя способами: SPE (картриджи AccuBond SPE ODS-C18) и SLE (картриджи Hypersel SLE). Для сравнения результатов между двумя методами экстракции использовались принципы кросс-валидации.

Статистический анализ выполнялся в программе RStudio. Проверка различий между значениями концентраций, полученных SPE и SLE, выполнялась с помощью метода оценки согласованности измерений Блэнда-Алтмана.

Результаты и их обсуждение. Калибровочные зависимости для феназепама и 3-ОФ были линейными в диапазоне концентраций 1 – 1000 нг/мл с нижним пределом количественного определения (НПКО), равным 1,0 нг/ мл. В ходе проведенных

исследований и при экспериментально подобранной градиентной подвижной фазе MRM-переходы составили: 349 → 184 *m/z*, 366,7 → 320.9 *m/z*, 313 → 256 *m/z*; времена удерживания: 4,9 ± 0,2 мин, 1,5 ± 0,1 мин, 2,1 ± 0,1 мин для феназепама, 3-ОФ и IS, соответственно. Статистические распределения измеренных концентраций феназепама и 3-ОФ как при SLE, так и в случае SPE, отличаются от нормального. Средняя концентрация феназепама равнялась 203,2 ± 13,5 нг/мл (SPE), 216,1 ± 14,5 нг/мл (SLE), 3-ОФ 58,2 ± 4,5 нг/мл (SPE), 59,3 ± 4,3 нг/мл (SLE). Исходя из графика Блэнда-Алтмана средняя разность между измерениями близка к нулю. Полученные с помощью разных методов средние значения точности для образцов контроля качества не различались более чем на ± 15 %. Погрешность между двумя измерениями не превышала 20 %-ный диапазон от их среднего не менее чем для 67 % повторностей. Таким образом, методы SLE и SPE успешно прошли кросс-валидацию.

Выводы. Выполнена кросс-валидация метода LC–MS/MS по количественному определению исследуемых аналитов. Исходя из представленных факторов методы пробоподготовки SLE и SPE можно считать взаимозаменяемыми.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-91

Оценка антимутагенной активности комбинаций лекарственных антимутагенов

Кулакова А. В., Жанатаев А. К., Дурнев А. Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: allakulak@mail.ru

Актуальность. В подавляющем большинстве исследования антимутагенной активности проводятся для отдельных фармакологических антимутагенов. Вместе с тем, перспективным представляется исследование протекторных эффектов комбинации двух и более охарактеризованных антимутагенов. Во-первых, вероятен синергизм антимутагенного действия. Во-вторых, в виду разных фармакокинетических и фармакодинамических особенностей, составляющих комбинация может иметь более широкий спектр тканеспецифичности протекторного действия. В-третьих, комбинация антимутагенов в различными механизмами защитного действия позволит расширить область их применения.

Цель. Характеристика антимутагенной активности комбинации ранее охарактеризованных антимутагенов.

Материалы и методы. Исследовали комбинацию антимутагенов фабомотизола и бетаина в соотношении доз 1 + 1; 10 + 10 и 100 + 100 мг/кг. Самцы мышей-гибридов F1 CBAxC57Bl/6 обрабатывались тестируемой комбинацией перорально однократно, с одновременной внутрибрюшинной инъекцией мутагена (диоксидин 200 мг/кг или циклофосфамид 20 мг/кг) на срок 24 часа. Цитогенетические препараты костного мозга готовили стандартным суховоздушным методом. Анализ хромосомных аберраций проводили согласно принятой методологии.

Результаты и их обсуждение. Ранее было показано, что отдельно взятые фабомотизол и бетаин в дозах 1, 10 и 100 мг/кг проявляют выраженную антимутагенную активность, на 50 – 75 % снижая индуцируемые диоксидином (ДН) и циклофосфамидом (ЦФ) хромосомные аберрации *in vivo*. В настоящем эксперименте с использованием в качестве индуктора мутагенеза ДН комбинация фабомотизола и бетаина оказала статистически значимый эффект только в комбинации доз 100 + 100 мг/кг, на 42 % снижая цитогенетический эффект мутагена. В эксперименте с использованием в качестве индуктора мутагенеза ЦФ комбинация ни в одной из использованных дозировок не оказала статистически значимого влияния на цитогенетическую активность мутагена.

Выводы. Эксперименты по оценке мутаген-модифицирующей активности комбинации известных антимутагенов показали снижение или потерю протекторной активности. Полученные данные определяют необходимость всестороннего изучения протекторной активности разрабатываемых антимутагенов с использованием фармакологических подходов, учитывающих в том числе возможные антагонистические или инверсивные взаимодействия.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-91a

Влияние эмоционально-стрессового воздействия и анксиолитиков на рецепторные свойства шаперона Sigma1R

Курбанов Р. Д., Абрамова Е. В., Воронин М. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: ramdacato@yandex.ru

Актуальность. Лиганд-зависимый шаперон Sigma1R преимущественно локализован в мембранах эндоплазматического ретикулума (ЭПР) и способен к активации в условиях клеточного стресса и действия агонистов. Следствием активации шаперона является усиление упаковки белков в нативную конформацию, внутриклеточная транслокация, и регуляция функциональной активности рецепторов, ионных каналов и ферментов различных клеточных компартментов. T. Hayashi выдвинута гипотеза о роли Sigma1R в реакции на эмоциональный стресс (Hayashi T. 2015). В нашей лаборатории доказан вклад Sigma1R в анксиолитическое действие мультитаргетного препарата афобазол, обладающего свойствами агониста Sigma1R (Voronin M. et al. 2021). Исходя из данных о способности афобазола предотвращать стрессиндуцированное падение бензодиазепиновой рецепции, представляется целесообразным изучить роль Sigma1R в эффектах позитивных аллостерических модуляторов ГАМК$_A$ рецепторов. Ранее показано, что связывание селективного агониста Sigma1R [^{3}H](+)-пентазоцина в P2 и P3 фракциях головного мозга мышей согласуется с внутриклеточным распределением Sigma1R из ЭПР в область цитоплазматической мембраны (P2 фракция) и другие органеллы (P3 фракция) (Abramova E. et al. 2019, Hayashi T. et al. 2001).

Цель. Установить влияние диазепама и афобазола на специфическое связывание [^{3}H](+)-пентазоцина в P2 и P3 фракциях головного мозга мышей в условиях эмоционально-стрессовых воздействий.

Материалы и методы. Эмоционально-стрессовое воздействие моделировали в тесте «Открытое поле» (ОП) со световой вспышкой. Внутриклеточное перераспределение Sigma1R оценивали по изменению специфического связывания [^{3}H](+)-пентазоцина в мембранных P2 и P3 фракциях гомогенатов головного мозга мышей BALB/c. Афобазол (2,5 мг/кг) и диазепам (1,0 мг/кг) вводили в/б за 30 минут до декапитации или экспозиции в тесте ОП.

Результаты и их обсуждение. Задача 1. Оценить раздельное и совместное влияние стресса в ОП и введения анксиолитиков на специфическое связывание [^{3}H](+)-пентазоцина в головном мозге мышей. Стресс в ОП в сравнении с интактными животными вызывал увеличение специфического связывания лиганда в P2 и P3 фракциях. В сравнении с контрольными инъекциями стресс в ОП, афобазол и диазепам увеличивают специфическое связывание лиганда в обеих фракциях. Аналогичное влияние оказывает введение анксиолитиков до стресса в ОП. Эти результаты согласуются с полученными ранее (Abramova E. et al. 2019) и могут являться как следствием изменения способности к олигомеризации Sigma1R (Hong W. 2020), так и его внутриклеточной транслокации вследствие активации (Hayashi T. et al. 2003). Задача 2. Оценить влияние введения анксиолитиков до теста в ОП на специфическое связывание [^{3}H](+)-пентазоцина в головном мозге мышей. Как афобазол, так и диазепам увеличивают специфическое связывание лиганда в P2 фракции в сравнении с животными, тестированными в ОП, и не влияют на данный параметр в P3 фракции. Полученные данные преимущественно согласуются с внутриклеточным перераспределением активированного Sigma1R (Hayashi T. et al. 2003).

Выводы. 1. Лиганд Sigma1R афобазол и аллостерический модулятор ГАМКА рецептора диазепам вызывают повышение специфического связывания [^{3}H](+)-пентазоцина в P2 и P3 фракциях головного мозга мышей BALB/c вне зависимости от наличия фактора стресса. 2. В сравнении с животными, стрессированными в ОП, предварительное введение афобазола или диазепама вызывает повышение специфического связывания только в P2 фракции. 3. Полученные данные свидетельствуют о возможной связи шаперона Sigma1R с регуляцией ГАМК$_A$ рецепторов, что требует дальнейшего изучения.

Работа выполнена в рамках Государственного задания (тема FHFG-2022-0001).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-92

Влияние N-арахидоноил-ГАМК и конъюгата ГАМК с простагландином E_2 на кровоснабжение мозга крыс в условиях геморрагического поражения мозга

Курдюмов И. Н.[1], Гнездилова А. В.[1], Грецкая Н. М.[2], Безуглов В. В.[2]

[1]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: Ilya.kurdyum@yandex.ru*

[2]*ФГБУН Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва, e-mail: vvbez2013@yandex.ru*

Актуальность. Геморрагической инсульт, в отличие от ишемического, относится к наиболее социально значимым заболеваниям, что обусловлено их высокой смертностью и первичной инвалидностью. Часто в неврологической практике отмечается переход ишемической формы инсульта в геморрагическую, а также наблюдается геморрагическая трансформация, когда область инфаркта мозга пропитывается компонентами крови. При этом имеет место генерализованный спазм сосудов мозга. Ранее нами были выявлены существенные различия в цереброваскулярных эффектах известных препаратов (мексидол, нимодипин) и новых соединений при геморрагических и ишемических поражениях мозга. Знания о чувствительности сосудов мозга к фармакологическим веществам при указанных патологических состояниях крайне важны для направленного поиска препаратов и лечения больных с различной формой сосудистых заболеваний мозга.

Цель. Изучение влияния N-арахидоноил-ГАМК и конъюгата ГАМК с простагландином E_2 на кровоснабжение мозга крыс в условиях модели геморрагического инсульта.

Материалы и методы. Опыты проводились на наркотизированных (хлоралгидрат 350 мг/кг, в/б) нелинейных крысах-самцах. Геморрагическое поражение мозга осуществляли по методу по А. Н. Макаренко и соавт. (2002). Для регистрации локального мозгового кровотока использовали флоуметр ALF-21 («Transonic System Inc.», США). Изменения артериального давления регистрировали через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы «BIOPAC» (США), соединенным с персональным компьютером. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Stastistika 8,0 (Stat Soft, США).

Результаты и их обсуждение. Проведенные опыты показали, что N-арахидоноил-ГАМК (3 мг/кг, в/в) в условиях модели геморрагического инсульта во всех опытах увеличивает локальный мозговой кровоток в среднем на 24 %. Артериальное давление, при этом, немного возрастает в среднем на 6,3 %. Вместе с тем, в условиях глобальной преходящей ишемии N-арахидоноил-ГАМК (2 мг/кг, в/в) вызывает увеличение локального мозгового кровотока на 44,1 %, при разнонаправленных изменениях артериального давления. Здесь важно подчеркнуть, что цереброваскулярная активность N-арахидоноил-ГАМК проявляется и при более тяжелой сосудистой патологии организма, а именно, сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца, когда кровоснабжение мозга после введения вещества возрастает на 37 %. Конъюгат ГАМК с простагландином E_2 (0,1 мг/кг, в/в) в условиях геморрагического поражения мозга вызывает постепенное увеличение кровотока в коре мозга крыс, которое к концу эксперимента (90 мин) составляет 29,3 %. Уровень артериального давления в этих опытах практически не меняется. В условиях ишемического поражения мозга конъюгат ГАМК с простагландином E_2, в той же дозе, увеличивает локальный мозговой кровоток в значительно большей степени, на 92,9 %.

Выводы. 1. N-арахидоноил-ГАМК существенно увеличивает кровоснабжение мозга как при цереброваскулярной патологии геморрагической или ишемической природы, так и при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца.

2. Конъюгат ГАМК с простагландином E_2 увеличивает мозговой кровоток в условиях модели геморрагического инсульта, но в меньшей степени, чем при глобальной преходящей ишемии головного мозга.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-92a

Поиск новых противомигреневых препаратов с цереброваскулярной антисеротониновой активностью

Курза Е. В., Ганьшина Т. С., Косточка Л. М.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: duxlink@yandex.ru

Актуальность. В настоящее время для лечения мигрени используются лекарственные препараты, как для купирования приступа мигрени, так и для профилактического применения. Если для купирования приступа мигрени используются ненаркотические анальгетики и агонисты $5\text{-HT}_{1B/1D}$ и $5HT_{1F}$-рецепторов, то для межприступного лечения мигрени — β-адреноблокатор пропранолол, обладающий антисеротониновой и обезболивающей активностью, антагонисты $5\text{-HT}_{2B/2C}$-рецепторов и кальцитонин ген-связанного пептида (CGRP), а также сосудорасширяющие препараты. Однако эти препараты не всегда отличаются достаточной эффективностью и обладают нежелательными побочными свойствами. Известно также, что мигрень является фактором риска для инсульта. Согласно методологии, предложенной в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» и предусматривающей необходимость изучения антисеротониновой цереброваскулярной активности противомигреневых препаратов, ранее нами были изучены производные тропана: тропоксин и ЛК-933.

Цель. Изучение антисеротониновой цереброваскулярной активности производного пиперидина — 2,3,4-триметокси-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-илиден) бензогидразид гидрохлорида (ЛК-1033), а также противоишемического действия его комбинации с пикамилоном.

Материалы и методы. Моделирование приступа мигрени проводили с помощью изучения влияния серотонина (5-HT, 20 мкг/кг, Sigma, USA) на локальный мозговой кровоток (ЛМК) в теменной области коры головного мозга наркотизированных (уретан 1,4 г/кг, в/б), нелинейных крыс-самцов. Для регистрации мозгового кровотока использовали флоуметр ALF-21 («Transonic System Inc.», США). Изменения артериального давления регистрировали через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы «BIOPAC» (США), соединенным с персональным компьютером. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistika 8,0 (Stat Soft, США).

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование позволило установить, что серотонин (5-HT 20 мкг/кг, в/в) вызывает кратковременное снижение ЛМК и артериального давления, после введения через каждые 20 мин. на протяжении всего опыта (120 мин). Изучение влияния ЛК-1033 (10 мг/кг, в/в) на эти изменения показало, что реакция ЛМК на 5-HT, в этих условиях, менее выражена и составляет — 23 %, тогда как в контроле кровоток снижается на 33,3 % ($p \leq 0{,}05$). На фоне действия ЛК-1033 реакция артериального давления на 5-HT не совпадает по времени с ЛМК и значимо снижается только на 60 мин, составляя 33 % (контроль-41 %, $p \leq 0{,}05$). Следует отметить, что ЛК-1033, в интервалах между введениями серотонина, понижает уровень ЛМК на 11 %, что является нежелательным эффектом для противомигреневого препарата. Для нивелирования этого негативного действия было предложено изучение его комбинации с противоишемическим препаратом пикамилон. Пикамилон увеличивает кровоснабжение ишемизированного мозга и применяется для лечения пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Эксперименты показали, что комбинация, содержащая ЛК-1033 (10 мг/кг, в/в) и пикамилон (50 мг/кг, в/в), ослабляет констрикторные реакции сосудов мозга, вызванные серотонином (–10,7 %, контроль: –27,7 %, $p \leq 0{,}05$), а также, в отличие от ЛК-1033, не уменьшает, а увеличивает кровоток в коре головного мозга крыс между реакциями сосудов на серотонин.

Выводы. Новое производное пиперидина — ЛК-1033 ослабляет констрикторные реакции сосудов мозга, вызванные серотонином. Комбинация, содержащая ЛК-1033 и пикамилон, проявляет и антисеротониновую цереброваскулярную активность, и противоишемическое действие.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-93

Влияние кортикостерона, норадреналина, кортиколиберина и альфа-МСГ на жизнеспособность клеток и экспрессию генов, связанных с развитием депрессии, в культуре крысиной астроглиомы линии С6

Курко О. Д.[1], Топникова М. Н.[2], Долотов О. В.[1,2], Гривенников И. А.[1]

[1]*Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия; e-mail: grivigan@mail.ru*
[2]*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия*

Актуальность. Депрессия — одно из наиболее широко распространенных психических расстройств, однако механизмы ее возникновения и развития до сих пор остаются в значительной степени неясными. Хронический стресс, являющийся одним из важных факторов развития депрессии, приводит к длительному повышению уровней глюкокортикоидов, а также норадреналина, кортиколиберина (CRF) и альфа меланоцитстимулирующего гормона (альфа-МСГ). Астроциты обеспечивают функционирование нейронов, в частности, являясь источником нейротрофических факторов и регуляторами уровней нейротрансмиттеров, что таким образом предполагает вовлеченность астроцитов в развитие депрессии. Однако механизмы нарушений функций астроцитов в условиях хронического стресса и пути их нормализации недостаточно исследованы.

Цель. Моделирование нарушений функций астроцитов, вызванных хроническим стрессом *in vitro*.

Материалы и методы. В работе использовали клетки астроглиомы крысы линии С6. Воздействие хронического стресса на клетки моделировали введением кортикостерона и/или норадреналина, CRF или альфа-МСГ в ростовую среду в течение 8 дней с интервалом в 48 ч. Уровни экспрессии генов определяли с помощью количественного ОТ-ПЦР. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ-теста.

Результаты и их обсуждение. Изучены эффекты хронического введения кортикостерона, норадреналина, CRF и альфа-МСГ на жизнеспособность клеток линии С6 и уровни транскрипции в этих клетках генов ключевых нейротрофических факторов и регуляторов уровней нейротрансмиттеров. Хроническое введение кортикостерона снижало жизнеспособность клеток, вызывало повышение уровней транскрипции генов *BDNF, NGF,* глутаминсинтетазы, транспортера серотонина и *S100b* и снижение уровней транскрипции генов *VEGF* и *GFAP.* Хроническое введение норадреналина вызывало снижение уровней транскрипции S100b и глутаминсинтетазы, а также снижало влияние кортикостерона на уровень транскрипции глутаминсинтетазы. Хроническое введение CRF повышало жизнеспособность клеток, вызывало повышение уровней транскрипции генов *GDNF, NGF, S100b* и глутаминсинтетазы. Хроническое введение альфа-МСГ вызывало повышение уровня транскрипции гена *GFAP.*

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о дифференциальном и разнонаправленном действии длительно повышенных уровней стрессовых гормонов (кортикостерон, норадреналин, CRF и альфа-МСГ) на жизнеспособность астроцитов и экспрессию в них факторов, связанных с развитием депрессии.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ (грант № 22-25-00807).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-93a

Производные пиримидина- новый класс прямых оральных антикоагулянтов

Кучерявенко А. Ф.[1], Спасов А. А.[1], Смирнов А. В.[1], Чарушин В. Н.[2], Русинов Г. Л.[2], Распутин Н. И.[2], Сиротенко В. С.[1], Гайдукова К. А.[1], Усков Г. М.[1]

[1]*Волгоградский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ, г. Волгоград, Россия, e-mail: aidakucheryavenko@yandex.ru*
[2]*Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УРО РАН, г. Екатеринбург, e-mail: admin@ios.uran.ru*

Актуальность. Венозные тромбоэмболические осложнения остаются актуальной проблемой. Использование новых оральных антикоагулянтов снижает риск развития таких осложнений, следовательно, поиск и изучение новых антикоагулянтных соединений является весьма актуальным.

Цель. Изучение антикоагулянтных свойств новых конденсированных производного пиримидина.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 30 новых производных пиримидина, синтезированных в ИОС имени И. Я. Постовского УРО РАН (Екатеринбург). В качестве препарата сравнения исследовали ингибитор тромбина дабигатран. Наиболее активное соединение под шифром NAR 0273b и препарат сравнения изучали в дозах 5,5 мг/кг и 12 мг/кг соответственно при однократном внутрижелудочном введении крысам за 2 ч до исследования. Гиперцитокинемию создавали внутривенным введением липополисахарида в дозе 2 мг/кг в хвостовую вену крысы. Влияние тестируемого соединения на показатели коагулограммы крови крыс определяли на гемокоагулометре SOLAR. Антитромботическую активность соединения NAR 0273b и препарата сравнения изучали на модели тромбин-индуцированной тромбоэмболии у мышей в дозах 13 и 27 мг/кг соответственно при однократном внутрижелудочном введении. Механизм антикоагулянтного действия исследовали с использованием хромогена S-2238 и методом иммуноферментного анализа на многофункциональном микропланшетном ридере Infinite 200. Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась с использованием критерия one-way ANOVA с поправкой Бонферрони при помощи пакета статистических программ GraphPad 8.0.

Результаты и обсуждение. В результате экспериментального скрининга на предмет антитромбиновой активности было выявлено соединение NAR 0273b, которое в опытах *in vivo* удлиняло тромбиновое время в 5,6 раза относительно контрольных значений, но при этом в 2 раза уступало препарату сравнения дабигатрану. Однако, в условиях системной воспалительной реакции тестируемое соединение проявляло более выраженную антитромбиновую активность, чем на животных без патологии, превосходя препарат сравнения в 1,3 раза. На модели тромбин-индуцированной тромбоэмболии легких у мышей тестируемое соединение при однократном внутрижелудочном введении в два раза увеличивало количество выживших мышей, по сравнению с группой контроля и было сравнимо по антитромботическому эффекту с ингибитором тромбина дабигатраном. Гистология легочной ткани показала, что производное пиримидина на модели тромбин-индуцированного тромбоза легких способствовало коррекции модельных нарушений реологических свойств крови, тормозя процесс образования внтурисосудистых фибриновых тромбов. Тестируемое вещество по способности связывать тромбин на хромогенном субстрате S-2238 в тестах *in vivo* было сравнимо с дабигатраном, а при проведении иммуноферментного анализа увеличивало уровень связанного тромбина в 2,2 раза по сравнению с контрольными значениями, что указывает на связь механизма антикоагулянтного действия с ингибированием IIa фактора.

Выводы. Новое конденсированное производное пиримидина проявляет антикоагулянтные свойства, связанные с ингибированием IIa фактора, которые усиливаются в условиях системной воспалительной реакции, что свидетельствуют о возможном подавлении прокоагулянтных путей, вызванных воспалением и существенном вкладе в снижение риска развития тромбозов при вирусных и бактериальных инфекциях.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Соглашение 075-15-2020-777.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-93b

Развитие атеросклеротических поражений у мышей с нокаутом ApoE (ApoE-/-), содержащихся на стандартной и западной диете

Лебедев П. Р.

НИИ фармакологии Живых систем НИУ «БелГУ», г. Белгород, e-mail: artkelt98@yandex.ru

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) частая причина смертности населения. Особенное место в числе наиболее распространенных заболеваний занимает атеросклероз. Атеросклероз — это многофакторное заболевание, в которое является совокупность многих факторов, к которым

можно отнести воспалительный процесс, дислипидемию, эндотелиальную дисфункцию, гиперкоагуляцию и прочие. Зачастую поражение артерий приводит к осложнениям в виде инсультов и инфарктов, из-за возникновения тромбов. Вследствие всего вышеперечисленного, жизненно важным вопросом является исследование веществ, влияющих на атеросклеротические поражения. По причине того, что клинические исследования требуют длительных наблюдений, наиболее целесообразным способом является использование лабораторных животных, характеризующихся чувствительностью к атеросклерозу и обладающих высокой скоростью размножения.

Цель. Сконструировать модель развития атеросклероза у мышей с нокаутом ApoE–/– после содержания на стандартной и западной диете с высоким содержанием жиров и выявить фенотипические отличия.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 20 животных мышей самцов линии ApoE–/– 8-недельного возраста. Животные были разделены на контрольную и экспериментальную группы в равном количестве. Животные из контрольной группы получали стандартный корм. Животные из экспериментальной группы содержались на западной диете. Все животные содержались в ИВК клетках SPF-уровня. Эвтаназию проводили на 6,15,20 неделе кормления, проводилась перфузия, извлечение аорты, посмертно забиралась кровь на биохимический анализ.

Результаты и их обсуждение. На 6 неделе содержания животных на западной диете соотношение площади поражения на аорте были значительно выше (5,13 ± 0,57), чем в группе с обычной диетой за тот же период (2,39 ± 0,29) ($p < 0,05$) На 15 неделе содержания животных на западной диете соотношение площади поражения на аорте в группе были значительно выше (8,13 ± 1,17), чем в группе с обычной диетой за тот же период (3,35 ± 0,84) ($p < 0,05$). На 20 неделе содержания животных на западной диете соотношение площади поражения на аорте в группе были значительно выше (12,45 ± 1,88), чем в группе с обычной диетой за тот же период (3,97 ± 0,70) ($p < 0,05$). В группе с содержанием на западной диете биохимические показатели триглицеридов на 6 (5,4 ± 0,55 ммоль/л), 15(5,7 ± 0,44 ммоль/л) и 20 (6,0 ± 0,34 ммоль/л) неделях достоверно отличались от показателей триглицеридов, на 6 (3,2 ± 0,45 ммоль/л), 15(3,5 ± 0,49 ммоль/л) и 20 (3,6 ± 0,39 ммоль/л) у животных содержавшихся на стандартной диете ($p < 0,05$). В группе с содержанием на западной диете биохимические показатели ЛПНП на 6 (6,0 ± 0,68 ммоль/л), 15(6,5 ± 0,92 ммоль/л) и 20 (6,4 ± 0,74 ммоль/л) неделях достоверно отличались от показателей ЛПНП, на 6 (3,8 ± 0,53 ммоль/л), 15(4,1 ± 0,79 ммоль/л) и 20 (4,2 ± 0,42 ммоль/л) у животных содержавшихся на стандартной диете ($p < 0,05$).

Выводы. Мыши с нокаутом ApoE–/– после содержания на западной диете, отображали фенотипические изменения, возникающие при атеросклеротических поражениях, в большей степени чем в группе, которая содержалась на стандартной диете.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-94

Изменение скоростей дыхания и активности сукцинатдегидрогеназы в митохондриях мозга под действием комбинированного прекондиционирования с амтизолом при ишемии головного мозга

Левченкова О. С.[1], Новиков В. Е.[1], Воробьева В. В.[2], Кулагин К. Н.[1]

[1]*Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Смоленск, e-mail: levchenkova-o@yandex.ru*
[2]*Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минобороны России, г. Санкт-Петербург, e-mail: v.v.vorobeva@mail.ru*

Актуальность. Поиск оптимального способа прекондиционирования (ПреК) и изучение механизмов его формирования является актуальной задачей для создания новый нейропротекторных подходов с целью предупреждения тяжелых последствий гипоксически-ишемических повреждений головного мозга (ГМ). Выделяют два защитных периода в развитии ПреК: ранний период срочной адаптации и поздний период отсроченной адаптации. Нами продемонстрирована эффективность комбинированного прекондиционирования (КПреК) и способность 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола (амтизола) потенцировать действие гипоксического ПреК, увеличивая выживаемость крыс и уменьшая неврологический дефицит после операции двусторонней перевязки общих сонных артерий (ОСА) в оба периода ПреК.

Цель исследования: изучение влияния комбинированного применения амтизола и гипобарической гипоксии на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях ГМ крыс после ишемии мозга.

Материалы и методы. В опытных группах использовали комбинированное чередующееся применение антигипоксанта (в первый, третий и пятый день эксперимента внутрибрюшинно вводили амтизол в дозе 25 мг/кг) и умеренной гипобарической гипоксии (моделировали во второй, четвертый и шестой день, «высота» 5000 м, 60 мин). Двустороннюю перевязку ОСА у крыс проводили спустя 1 ч и 48 ч после последнего сеанса гипоксии. Через сутки после ишемии крыс декапитировали и выделяли митохондрии клеток ГМ методом дифференциального центрифугирования. Дыхание и фосфорилирование регистрировали с помощью амперометрического датчика растворённого кислорода ДК-01 (Эконикс Эксперт Россия). Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) определяли спектрофотометрически, используя в качестве конечного акцептора электронов феррицианид калия. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы StatPlus Pro 6.2.5.0.

Результаты и их обсуждение. Ишемия ГМ сопровождалась нарушением окислительной и фосфорилирующей функции митохондрий: снижением скоростей дыхания в метаболических состояниях V0, V3 и V4, снижением ДКч, коэффициента и скорости фосфорилирования. КПреК с амтизолом предотвращало нарушение процессов биоэнергетики мозговой ткани, вызванное ишемией. Так, при ишемии через 1 час после КПреК с амтизолом начальная скорость окисления V0 была выше контроля с ишемией на 34 % ($p = 0,026$), при ишемии через 48 ч наблюдалось ещё более выраженное увеличение скорости V0 на 53 % ($p = 0,004$). Скорость фосфорилирующего окисления V3 в группе раннего КПреК с амтизолом была выше на 38,5 % ($p = 0,001$) в сравнении с результатами контроля с ишемией, скорость нефосфорилирующего окисления V4 была выше на 28 % ($p = 0,002$), ДКч и АДФ/О были достоверно выше данных контроля с ишемией в опытных группах раннего и позднего периодов ПреК, не отличаясь от данных интактного контроля. При ишемии, когда активность СДГ снижалась в сравнении с интактным контролем на 28 %, предварительное КПреК с амтизолом предупреждало это подавление активности СДГ, обусловленное ишемией. КПреК с амтизолом повышало активность СДГ на 58 и 76 % относительно контроля с ишемией в ранний и поздний периоды ПреК соответственно.

Выводы. При ишемии ГМ КПреК с амтизолом предотвращает вызванное ишемией нарушение митохондриального окислительного фосфорилирования, увеличивая скорость фосфорилирующего дыхания V3 в ранний и поздний периоды ПреК, сопряженность окислительного фосфорилирования (АДФ/О) при окислении глутамата в оба периода ПреК, увеличивая активность СДГ.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-94a

Антигенотоксический эффект аспартама и бетаина на модели стрептозоцинового диабета у мышей

Лисицын А. А., Маликова А. Д., Жанатаев А. К., Дурнев А. Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: nordikal@yandex.ru

Актуальность. Профилактика генотоксических воздействий помимо генотоксического скрининга с целью предупреждения контакта с потенциальными и заведомыми генотоксикантами возможна путем предупреждения реализации генотоксических поражений с помощью соединений с антимутагенной активностью. Одно из направлений исследований в этой области включает поиск и разработку фармакологических антимутагенов для коррекции генотоксичности при патологических состояниях, в частности при сахарном диабете, который характеризуется повышением уровней генотоксических маркеров

Целью настоящих исследований явилось изучение гено- и цито-протекторного действия комбинации двух известных антимутагенов — бетаина и аспартама на модели стрептозоцинового диабета у мышей.

Материалы и методы. Диабет у мышей линии BALB/c моделировали однократным введением стрептозоцина в дозе 150 мг/кг или 5-кратным введением в дозе 40 мг/кг. Для каждой модели формировали 4 экспериментальные группы: 1) контроль; 2) «сахарный диабет» (СД); 3) «сахарный диабет + комбинация аспартам и бетаин», в которой мыши получали ежедневно комбинацию аспартама (35 мг/л) и бетаина (175 мг/л), приготовленную на питьевой воде; 4) «сахарный диабет + метформин», в которой мыши ежедневно перорально получали метформин в дозе 250 мг/кг. Эвтаназию животных проводили на 10 день на модели с однократным введением стрептозоцина и на 14 день на модели с многократным введением. Оценку повреждений ДНК проводили методом ДНК-комет в щелочной версии в клетках печени, почек и селезенки.

Результаты и их обсуждение. В модели с однократным введением стрептозоцина статистически значимое увеличение поврежденности ДНК выявлено в клетках печени и почек. В группе животных с СД, получавших комбинацию «аспартам+бетаин», выявлено снижение уровня повреждений ДНК на 58,0 % в клетках печени и на 53,8 % в клетках почек. В группе животных, получавших метформин, также зарегистрировано снижение поврежденности ДНК на 44,2 и 71,0 %, соответственно в печени и почках.

В модели с многократным введением стрептозоцина статистически значимое увеличение поврежденности ДНК выявлено в клетках печени и почек. В группе животных с СД, получавших комбинацию «аспартам + бетаин», выявлено снижение уровня повреждений ДНК на 52,2 % в клетках печени и на 46,6 % в клетках почек. В группе животных, получавших метформин, снижение поврежденности ДНК составило 30,8 и 38,3 %, соответственно в клетках печени и почек.

На обеих экспериментальных моделях обработка животных комбинацией аспартам + бетаин или метформином не оказывала статистически значимого влияния на уровень атипичных ДНК-комет, являющихся косвенным индикатором клеточной гибели.

Выводы. Комбинации известных антимутагенов аспартама и бетаина проявляет генопротекторную активность в органах/тканях мышей со стрептозотоциновым диабетом. Полученные данные определяют перспективность разработки комбинации в качестве фармакологического средства защиты генома у больных сахарным диабетом.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-95

Наноструктуры углерода в фармакологии

Литасова Е. В., Ильин В. В., Пиотровский Л. Б.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» г. Санкт-Петербург, e-mail: llitasova@mail.ru

В последние годы большое внимание уделяют изучению наноструктур углерода. По размерности их можно разделить на четыре группы: 0D (фуллерены и наноонионы), 1D (углеродные нанотрубки и углеродные нанохорны), 2D (графен и его производные) и 3D (наноалмазы). Первые три образованы атомами углерода в sp^2-гибридизации, четвертые (наноалмазы) образованные атомами углерода в sp^3-гибридизации. При этом только фуллерены и наноонионы представляют собой молекулярные формы углерода, тогда как остальные наноструктуры представляют собой материалы, состоящие в каждом конкретном случае из смеси схожих структур, отличающихся как количеством атомов углерода, так и содержанием, и составом краевых атомов, т.е. представляют собой физическую смесь различных химических соединений.

На основе различных наноструктур углерода и их функционализированных производных показаны многие виды биологической активности *in vitro* и *in vivo*. Предложены как различные самостоятельные препараты, так и системы доставки лекарственных веществ.

Главной проблемой в использовании этих наноструктур для фармакологии и медицины является малоизученность их ADME свойств. Нефункционализированные фуллерены, наноонионы, нанохорны и нанотрубки по своей природе липофильны, практически не вступают в организме ни в какие биохимические реакции, и поэтому не проявляют острую токсичность. Вследствие липофильности они накапливаются в организме, однако хроническую токсичность этих наноструктур никто не изучал. Исключение составляют углеродные нанотрубки, которые при ингаляционном введении оказывают механическое повреждающее действие на респираторный тракт. Для наноструктур углерода практически не показаны механизмы метаболизма и элиминации, что и затрудняет их использование в медицине. Приложение функционализированных производных этих структур в медицинской химии должно рассматриваться в каждом конкретном случае отдельно (case in the case).

Наночастицы графена (и его производных) и наноалмазы полярны за счет наличия кислород-содержащих функциональных групп на поверхности наночастиц. Для графеновых наноструктур показана их элиминация из организма, для наноалмазов не показана.

Анализ всей совокупности данных по биологической активности наноструктур углерода позволяет сделать вывод о перспективности их использования в дизайне лекарственных веществ, но с особым вниманием необходимо отнестись к изучению ADME каждого конкретного соединения.

Работа выполнена по ГЗ FGWG-2022-0004 Минобрнауки России 2022 – 2025.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-95a

Особенности распределения димерного дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 у крыс

Литвин А. А., Колыванов Г. Б., Кравцова О. Ю., Грибакина О. Г., Бочков П. О., Жердев В. П.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В Закусова», Москва, e-mail: litbiopharm@yandex.ru

Актуальность. Одним из видов фармакотерапии больных с патологиями, сопровождающимися нейродегенеративными процессами, являются нейропротекторы, однако, существующие лекарственные средства (ЛС) недостаточно эффективны и их действие в значительной степени зависит от времени начала их применения. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» на основе структуры β-изгиба четвертой петли фактора роста нервов создан димерный дипептидный миметик — гексаметилендиамид *бис*-(*N*-моносукцинил-*L*-глутамил-*L*-лизин; ГК-2. Важным этапом при проведении фармакокинетических исследований является изучение тканевой доступности (f_T) новых ЛС. Основным результатом процессов распределения является транспорт ЛС в зону действия, где оно взаимодействует со структурами, определяющими эффект препарата. На основании определения величины тканевой доступности возможна количественная оценка интенсивности проникновения ЛС в периферические ткани.

Цель исследования — изучение тканевой доступности оригинального соединения ГК-2 у крыс после его однократного внутрибрюшинного (в/б) введения в дозе 150 мг/кг.

Материалы и методы. Количественное определение ГК-2 в плазме крови и гомогенатах органов/тканей беспородных крыс проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что после в/б введения ГК-2 крысам ЛС определялось в плазме крови на протяжении 2 ч. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови регистрировалась через 0,08 ч (T_{max}) после введения ГК-2, а её величина составила 8,27 мкг/мл. Период полувыведения ($t_{1/2el}$) ЛС составил 0,39 ч, что позволяет отнести ГК-2 к «короткоживущим» ЛС. ГК-2 регистрировался во всех изученных органах/тканях в течение 1,5 – 2,0 ч. T_{max} ГК-2 колебалось от 0,08 ч в печени, селезенке и скелетных мышцах до 0,34 ч — в головном мозге. C_{max} ГК-2 возрастала в ряду головной мозг — скелетные мышцы — почки — селезенка — печень (0,77, 1,65, 5,98, 6,79, 104,24 мкг/г, соответственно). Снижение концентраций ЛС носило моноэкспоненциальный характер. Анализ величин f_T ГК-2 показал, что исследуемое ЛС наиболее интенсивно распределялось в хорошо васкуляризированных органах (печень, почки, селезенка; 18,68, 1,26; 0,68, соответственно), и в значительно меньшей степени — в умеренно и слабо васкуляризированных органах (головной мозг, скелетные мышцы 0,24 и 0,31, соответственно). Согласно результатам ранее проведенных фармакокинетических исследований других коротких пептидных ЛС величина f_T ГК-2 в мозге была самой высокой. Так, в частности, f_T димерного дипептида ГСБ-106 (гексаметилендиамид *бис*-(*N*-моносукцинил-*L*-серил-*L*-лизина)) составила 0,05 (доза 150 мг/кг, внутривенное введение). Более

того, значение f_T активного метаболита линейного замещенного дипептида ГЗК-111 (этиловый эфир *N*-фенилацетилглицил-L-пролина) цикло-L-пролилглицина — 0,003 (доза 20 мг/кг, внутрижелудочное введение). ГК-2 выводится из органа-мишени медленнее ($t_{1/2el}$ для головного мозга составил 0,75 ч), чем из других органов и тканей (от 0,31 ч для селезенки и до 0,47 ч для почек). Аналогичную зависимость наблюдали и для среднего времени удерживания.

Выводы. После однократного внутрибрюшинного введения ГК-2 в дозе 150 мг/кг в органах и тканях крыс определялся на протяжении 1,5 – 2 ч. Период полувыведения ГК-2 составил 0,35ч0,75 ч. Дипептид ГК-2 проникал через гематоэнцефалический барьер, определялся в головном мозге на протяжении 1,5 ч. Тканевая доступность в органе-мишени составила 0,24.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-96

Основные направления фармакологической стабилизации внеклеточного матрикса

Литвинов Р. А.[1,2], Васильев П. М.[1], Озеров А. А.[1], Гурова Н. А.[1], Науменко Л. В.[1], Ибрагимова У. М.[1], Валуйский Н. В.[1], Жукова К. И.[1], Штырлин Ю. Г.[3], Жуковская О. Н.[4], Морковник А. С.[4], Русинов В. Л.[5], Русинов Г. Л.[6]

[1]*ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград, e-mail: post@volgmed.ru*
[2]*ГБУ ВМНЦ, г. Волгоград, e-mail: vmnc@volganet.ru*
[3]*ФГАОУ ВО КФУ, г. Казань, e-mail: public.mail@kpfu.ru*
[4]*НИИ ФОХ ЮФУ, г. Ростов-на-Дону, e-mail: ipoc@ipoc.sfedu.ru*
[5]*ФГАОУ ВО УрФУ им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, г. Екатеринбург, e-mail: contact@urfu.ru*
[6]*ИОС им. И. Я. Постовского УРО РАН, e-mail: verbitsky@ios.uran.ru*

Актуальность. Ингибирование гликирования белков внеклеточного матрикса является механизмом их защиты. Данный вид фармакологической активности перспективен для предотвращения / лечения поздних осложнений сахарного диабета и профилактики болезней пожилого возраста — состояний, имеющих социально-медицинскую значимость и высокую распространенность. В ходе гликирования происходит образование конечных продуктов (КПГ) — трудно выводимых токсинов, ответственных за развитие патологий.

Цель. Представление разработанной системы поиска новых соединений — синтетических и природных антигликаторов.

Материалы и методы. Система поиска новых антигликаторов основывается на сочетании традиционных методов доклинического исследования с подходами, релевантными для прогнозирования и углубленного изучения антигликирующих свойств. Набор таких подходов включает в себя: (i) нейросетевой квантово-химический QSAR; (ii) экспериментальный скрининг на наличие искомой активности в моделях *in vitro, in cellulo, ex vivo*; (iii) анализ механизма действия соединений (хелатирующее, карбонил-связывающее, антирадикальное действия и др.); (iv) углубленное изучение специфической активности соединений на модели поздних осложнений сахарного диабета. Для лидеров по активности проводится полный спектр доклинических исследований, разработка лекарственных форм для приема внутрь и формирование досье на лекарственный препарат.

Результаты и их обсуждение. Были найдены высокоактивные антигликаторы с различными механизмами действия *in vitro*. Наилучшие представители были способны понижать уровень КПГ в условиях целостного организма и предотвращать развитие смоделированных поздних осложнений сахарного диабета, сочетая свойства энцефалопротекторов, кардиопротекторов, нефропротекторов, препятствуя нарушению функции эндотелия. Молекулярные структуры и активности соединений запатентованы: пат. РФ 2765117 C2 от 25.01.2022, пат. РФ 2775567 C2 от 04.07.2022, пат. РФ 2755897 C1 от 22.09.2021, пат. РФ 2700791 C1 от 23.09.2019. Кроме этого, идентифицированы экстракты растений, для которых отмечается высокая антигликирующая активность (экстракт зеленого чая и др.).

Выводы. В результате разработки системного подхода с использованием информационных технологий и углубленного изучения созданы соединения, подавляющие образование КПГ и устраняющие их патологические эффекты в условиях поздних осложнений сахарного диабета. Направление поиска новых соединений, препятствующих гликированию, является перспективным.

Часть работы выполнена при финансовой поддержке ООО «Лига долгожителей», договор от 23.08.2021 на тему «Поиск средств, разрывающих сшивки гликированных белков, антигликирующих и дегликирующих средств, блокаторов RAGE в качестве потенциальных средств уменьшения ригидности внеклеточного матрикса и связанных патологических эффектов».

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-96a

Фармакологическая разработка новых оригинальных противосудорожных средств

Литвинова С. А., Воронина Т. А., Яковлева А. А., Гладышева Н. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: sa_litvinova@mail.ru

Актуальность. Эпилепсия является одним из наиболее распространённых неврологических заболеваний, которым страдает более 70 млн человек в мире. Эпилепсия — заболевание, которое часто продолжается всю жизнь, дебютируя в детском возрасте. В процессе развития эпилептической системы появляются и усиливаются коморбидные состояния, которые представляют значительную проблему при лечении эпилепсии. У больных эпилепсией наблюдаются: нарушение мозгового кровообращения, инсульты, когнитивные расстройства (снижение памяти, концентрации внимания, скорости мыслительных процессов), психо-эмоциональные расстройства (депрессия, тревога, астения) и другие.

Цель. В связи с вышеизложенным, возникает необходимость создания противоэпилептических препаратов (ПЭП) нового поколения, сочетающих противосудорожное, нейропротективное и нейропсихотропное действие.

Материалы и методы. Противосудорожное действие соединений, синтезированных в отделе химии НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, исследовали на моделях первично-генерализованных судорог — антагонизма с максимальным электрошоком (МЭШ) и коразолом, а развитие эпилептической системы (ЭС) и влияние соединений на неё изучали в хронической фокальной кобальт-индуцированной модели эпилепсии. В качестве наследственной формы эпилепсии использовали крыс Крушинского-Молодкиной с аудиогенной эпилепсией. Эпилептический статус вызывали с помощью введения нейротоксина гомоцистеина тиолактона или пилокарпина (Воронина Т. А., Неробкова Л. Н., 2012). Исследование влияния соединений на развитие постинсультных неврологических изменений и биоэлектрическую активность мозга проводили в модели ишемического инсульта (перевязка сонных артерий) у крыс (Мирзоян Р. С., 2012).

Результаты и их обсуждение. В моделях судорог выявлены оригинальные соединения среди производных фенилпирролидона (ГИЖ-290), оксимов бензоилпиридина (ГИЖ-298) и дибензофурана (ГИЖ-272, ГИЖ332), сочетающие высокую противосудорожную активность с установленными нейропротективными и нейропсихотропными свойствами и имеющие преимущества перед известными ПЭП первой линии. Установлены структурные мишени соединений. ГИЖ-290, как и его структурный аналог леветирацетам, уменьшал число разрядов и их длительность преимущественно в гиппокампе у крыс с развитой ЭС (на 2 стадии формирования) и проявлял ноотропные свойства; ГИЖ-298 более выражено, чем вальпроевая кислота, ингибировал судорожные разряды во всех структурах мозга на всех стадиях формирования ЭС с преимущественным влиянием на кору и гипоталамус, устранял проявления эпилептического статуса и оказывал анксиолитический эффект; ГИЖ-272 оказывал выраженный противосудорожный эффект на 1 стадии развития ЭС, уменьшая число и длительность разрядов в гиппокампе и гипоталамусе, тогда как для ГИЖ-332 структурной мишенью воздействия являлась кора. В моделях церебральных повреждений ГИЖ-272 сочетал противосудорожные и нейропротективные свойства, устранял неврологические и когнитивные дефициты, повышал выживаемость животных и устранял раннюю постишемическую пароксизмальную активность на протяжении 7 суток ишемии во всех исследуемых структурах мозга с наибольшей выраженностью эффекта в гипоталамусе и гиппокампе.

Выводы. Выявленные особенности спектров противосудорожной активности новых соединений позволяет рекомендовать их для лечения различных форм эпилепсии: ГИЖ-298 — для лечения эпилептического статуса и очаговой эпилепсии; ГИЖ-290 — при гиппокамп-опосредованных судорогах с нарушением когнитивных функций; ГИЖ-272 для лечения постинсультной и посттравматической эпилепсий и связанных с патологией когнитивных нарушений.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-97

Особенности пароксизмальной активности у мышей самцов C57Black/6 на фоне вызванной купризоном миелинизации мозолистого тела (модель рассеянного склероза)

Литвинова С. А.[1], Константинова Н. Б.[2], Воронина Т. А.[1], Яковлева А. А.[1], Гладышева Н. А.[1], Калинина Т. С.[1]

[1]*ФБГНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», e-mail: sa_litvinova@mail.ru*
[2]*ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», e-mail: mag115@list.ru*

Актуальность. В структуре неврологических расстройств, связанных с аномальной структурой миелина, наблюдается высокая предрасположенность к эпилепсии. Риск развития эпилепсии у больных рассеянным склерозом (РС) в 3 – 6 раз выше, чем в общей популяции. Судороги при РС усугубляют демиелинизацию, что указывает на общие звенья в патофизиологии эпилепсии и РС. Однако, в настоящее время отсутствуют четкие представления о характере судорог на фоне нарушения процессов миелинизации, несмотря на доступность нескольких хорошо верифицированных моделей РС.

Цель исследования состояла в оценке судорожных реакций у мышей с нарушенной купризоном (Кп) миелиновой оболочкой мозолистого тела (МзТ) на моделях генерализованных судорог, коразолового киндлинга, а также при оценке электроэнцефалограммы (ЭЭГ) с поиском судорожных коррелятов.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на половозрелых мышах самцах C57Bl/6. Демиелинизацию вызывали Кп, который использовали в виде 0,3 % водной суспензии в качестве единственного источника питья в течение 24 недель. Гистологические исследования МзТ осуществляли по протоколу выявления миелина. Судорожные реакций исследовали в тесте генерализованных судорог, вызванных однократным подкожным введением коразола (35 мг/кг) и на модели коразолового киндлинга при внутрибрюшинном введении коразола (30 мг/кг, 12 инъекций) через день в течение 24 дней. Для оценки ЭЭГ мышам под наркозом вживляли симметрично долгосрочные электроды в сенсомоторную кору и таламус. Запись ЭЭГ проводили через 5 – 6 дней после операции, определяли спектрально-когерентные изменения и количественные характеристики пароксизмальной активности.

Результаты и их обсуждение. Введение 0,3 % водной суспензии Кп приводит к увеличению площади демиелинизации в МзТ мозга мышей более чем в 3 раза по сравнению с контролем, что свидетельствует о повреждении миелиновой оболочки. При однократном введении судорожной дозы коразола у мышей, потреблявших суспензию Кп, регистрировали увеличение длительности замирания в 2 раза по сравнению с контролем и полное отсутствие моторных судорожных проявлений, в то время как в контрольной группе одиночные клонические реакции наблюдали у 58 % мышей. В группе демиелинизации, вызванной Кп, наблюдали замедление скорости и затруднение раскачки эпилептической системы: подпороговые дозы коразола, достаточные для раскачки эпилептической системы в контрольной группе животных, не вызывали глубокого снижения судорожного порога и появления тяжелых судорожных реакций моторного типа. Таким образом, резвившееся состояние демиелинизации у мышей экспериментальной группы сопровождается сниженной уязвимостью к коразол-опосредованному киндлингу и развитию генерализованных моторных судорог. Подобным киндлинг-резистентным поведением отличаются линии крыс WAG/Rij и GAERS, являющиеся генетическими моделями абсансной формы эпилепсии. При спектрально-когерентном анализе ЭЭГ мышей, получавших Кп, установлено усиление когерентности в корково-таламических и нарушение связей между корой полушарий, что является признаком абсансной эпилепсии. В ЭЭГ-записях демиелинизированных мышей отмечались низкоамплитудные веретенообразные разряды в тета-диапазоне частот. Анализ корреляционной зависимости показал, что появление пароксизмальной активности прямо пропорционально площади демиелинизированных зон МзТ (r — 0,9651).

Выводы. Демиелинизация МзТ, индуцированная хроническим потреблением 0,3 % водной суспензии Кп в течение 24 недель, вызывает развитие не моторных (абсансных) судорожных реакций у мышей самцов инбредной линии C57Black/6.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-97a

Стереоспецифичность нейропротекторного действия ГТС-301, димерного дипептидного миметика нейротрофина-3 *in vitro*

Логвинов И. О., Николаев С. В, Антипова Т. А., Сазонова Н. М., Тарасюк А. В., Антипов П. И., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: logvinov@academpharm.ru

Актуальность. Нейротрофин-3 (NT-3) относится к семейству нейротрофинов — белков, ответственных за регуляцию пролиферации, дифференцировки, миелинизации нейронов, поддерживающих их жизнеспособность и фенотипическую стабильность. NT-3, в отличие от других нейротрофинов, селективных по отношению к разным типам Trk рецепторов, взаимодействует со всеми тремя типами, при этом преимущественно с TrkC и с меньшей аффинностью с TrkB и TrkA. NT3 рассматривается как основа для разработки новых терапевтических стратегий для лечения неврологических и психических нарушений. В связи с трудностями доставки нейротрофинов в ЦНС, вызванными плохим проникновением через гематоэнцефалический барьер и быстрой биодеградацией, ведется поиск их низкомолекулярных миметиков с фармакологически пригодными фармакокинетическими свойствами. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова на основании оригинальной гипотезы о том, что фармакофорными элементами нейротрофинов являются наиболее эспонированные остатки бета-изгибов их петлеобразных структур, создано семейство димерных дипептидных миметиков NGF и BDNF. С применением того же подхода в лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии НИИ фармакологии имени В. В. Закусова сконструирован и ситезирован миметик NT-3, димерный дипептид гексаметилендиамид *бис-(N*-моносукцинил-*L*-аспарагинил-*L*-аспарагина) (ГТС-301LL). У ГТС-301LL была выявлена нейропротекторная активность в экспериментах *in vitro* в концентрациях 10^{-5} – 10^{-12} М с использованием клеток гиппокампа мыши линии HT-22 в условиях окислительного стресса.

Целью данной работы явилось выявление стереоспецифичности нейропротекторного действия ГТС-301, то есть зависимости эфффектов от конфигурации его аминокислотных остатков. Для исследования синтезированы три стереоизомера, гексаметилендиамиды *бис-(N*-моносукцинил-*D*-аспарагинил-*L*-аспарагина) (ГТС-301DL), *бис-(N*-моносукцинил-*L*-аспарагинил-*D*-аспарагина) (ГТС-301LD) и *бис-(N*-моносукцинил-*D*-аспарагинил-D-аспарагина) (ГТС-301DD).

Материалы и методы. Эксперименты проводили на культуре гиппокампальных клеток линии HT-22. Оксислительный стресс моделировали путем внесения в клеточную среду раствора H_2O_2 в конечной концентрации 1,5 мМ. В качестве положительного контроля использовали NT-3 (100 нг/мл, ≈10^{-9} М). Стериоизомеры ГТС-301 LD, DL и DD вносили за 24 часа до повреждения клеток в конечных концентрациях 10^{-5} – 10^{-8} М. Жизнеспособность клеток определяли с помощью МТТ-теста при длине волны 600 нм.

Результаты и их обсуждение. Внесение перекиси водорода приводит к статистически достоверному снижению жизнеспособности клеток HT-22. NT-3 достоверно защищал клетки от повреждения. Из изучаемых LD, DL и DD стереоизомеров защитным действием в условиях окислительного стресса обладал только ГТС-301LD, который предотвращал гибель клеток в диапазоне концентраций 10^{-5} – 10^{-7} М. Таким образом активные концентрации были на 3 порядка выше, чем у стереоизомера на основе L-аминокислот ГТС-301LL. Стереоизомеры DL и DD в интервале концентраций 10^{-5} – 10^{-8} М не обладали активностью. Полученные данные показывают, что при замене N-концевого L-Asn на D-Asn активность исчезала, что свиде-

тельствует о значимости этого остатка для взаимодействия с рецептором, а при замене С-концевого остатка L-Asn на D-Asn активность лишь уменьшалась, что свидетельствует о том, что этот остаток Asn менее значим для взаимодействия с рецептором.

Выводы. В экспериментах *in vitro* установлена стереоспецифичность нейропротекторного эффекта ГТС-301.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-98

Влияние композиции Содерм®-Форте с Цитофлавином® на патоморфологические изменения тканей десны при экспериментальном пародонтите у крыс

Ломсадзе И. Г.[1], Задорожний М. А.[2], Хейгетян А. В.[2], Попков В. Л.[1], Шамаль Л. Л.[1], Селецкая В. В.[1]

[1]*Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Краснодар, e-mail: izabella.lomsadze@yandex.ru*
[2]*Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, e-mail: markys-97@yandex.ru*

Актуальность. Пародонтит — одна из наиболее актуальных проблем в современной стоматологии. Разработка новых подходов и схем комплексного лечения пациентов с пародонтитом является стратегической задачей фармакологов и стоматологов. В этом аспекте патоморфологические исследования занимают важное место, так как позволяют с высокой объективностью судить о лечебной эффективности применяемых лекарственных средств.

Цель исследования. Оценить характер влияния композиции Содерм®-Форте и Цитофлавина® на патоморфологическое состояние тканей десны при экспериментальном пародонтите у крыс.

Материалы и методы. Экспериментальный пародонтит (ЭП) моделировали у 50 крыс-самцов линии Wistar массой 230 – 250 г лигатурным методом. Животные были распределены на 5 групп (по 10 особей): 1-я — без ЭП (контроль-1); 2-я — с ЭП без лечения (контроль-2); 3-я — с ЭП и традиционной медикаментозной терапией (ТМТ); 4-я — с ЭП, ТМТ и гелем Содерм®-Форте; 5-я — с ЭП, ТМТ, гелем Содерм®-Форте и Цитофлавином®. Биопсийный материал для патоморфологических исследований брали из десны пришеечной области нижних резцов. Микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Массону.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в биоптатах слизистой оболочки маргинальной части десны у 1-й группы крыс с интактным пародонтом (контроль-1) эпителиальный пласт и соединительнотканная основа не имели каких-либо патологических изменений.

При изучении срезов десны 2-й группы животных с ЭП (контроль-2) выявлены изменения эпителиального пласта и собственной пластинки слизистой оболочки, характерные для продуктивного воспаления.

На микропрепаратах слизистой оболочки 3-й группы крыс с ЭП на фоне применения ТМТ по сравнению со 2-й группой (контроль-2) в слизистой оболочке десны реже наблюдались изменения эпителия в виде гиперкератоза и акантоза, гиперплазии шиповатого слоя, базальноклеточной гиперплазии. Воспалительная клеточная инфильтрация носила преимущественно перивас-кулярный характер.

В биоптатах слизистой оболочки 4-й группы животных с ЭП на фоне применения композиции ТМТ с гелем Содерм®-Форте акантоз эпителия был слабо выражен, присутствовала гиперплазия клеток шиповатого слоя эпителия, базальноклеточная гиперплазия. Воспалительная клеточная инфильтрация по сравнению с контрольной группой уменьшена и носит слабо и умеренно выраженный очаговый характер с преимущественным распространением в пределах соединительнотканных сосочков.

На микропрепаратах 5-й группы крыс с ЭП при применении композиции ТМТ с гелем Содерм®-Форте и Цитофлавином® в большей части наблюдений отсутствовали изменения эпителиального пласта, фиброз собственной пластинки не был выражен.

Выводы. Проведенные патоморфологические исследования свидетельствуют о том, что при экспериментальном пародонтите у крыс применение традиционной медикаментозной терапии оказывает умеренное положительное воздействие на состояние тканей десны.

Композиция традиционной медикаментозной терапии с гелем Содерм®-Форте и более значимо традиционной медикаментозной терапии с гелем Содерм®-Форте и Цитофлавином® обладают высокой лечебной эффективностью, характеризующейся быстрым восстановлением тканевых структур десны.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-98a

Изучение фармакокинетики ингибитора Tdp1 для усиления противоопухолевого эффекта при лечении карциномы легких Льюис у мышей его комбинацией с топотеканом

Лузина О. А.[1], Охина А. А.[1], Рогачёв А. Д.[1], Корниенко Т. Е.[2], Захаренко А. Л.[2], Попова Н. А.[3], Николин В. П.[3], Салахутдинов Н. Ф.[1], Лаврик О. И.[2]

[1]*ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск, e-mail: luzina@nioch.nsc.ru*
[2]*ФГБУН Институт Химической Биологии и Фундаментальной Медицины СО РАН, г. Новосибирск*
[3] *ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск*

Разработка ингибиторов важных ферментов и факторов репарации ДНК относится к перспективным направлениям современной фармакологии и является одним из путей создания эффективной терапии онкологических заболеваний, особенно для борьбы с лекарственно-устойчивыми опухолями. Такие соединения усиливают эффективность традиционных методов лечения.

Фермент репарации ДНК человека тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) является перспективной мишенью для лечения онкологических заболеваний, поскольку играет ключевую роль в удалении повреждений ДНК, образующихся при действии широко используемых в антираковой терапии соединений группы камптотецина (иринотекан и топотекан). Кроме того, Tdp1 задействована в удалении повреждений ДНК, вызванных другими распространёнными в клинической практике противоопухолевыми препаратами (темозоломид, блеомицин, этопозид и другими).

Ранее нами было показано, что ингибитор Tdp1, енаминовое производное усниновой кислоты, препарат OL9-116, усиливает противоопухолевую активность топотекана. В настоящем исследовании мы разработали и валидировали метод ЖХ-МС/МС для количественного определения OL9-116 в цельной крови мышей и изучили его фармакокинетику. Было показано, что вещество OL9-116 стабильно в цельной крови *in vitro*. Пробоподготовка включала два этапа: смешивание 10 мкл образца крови с 10 мкл 0,2 М водного раствора $ZnSO_4$ с последующим осаждением белка 100 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт. Количественное определение соединения проводили с использованием масс-спектрометра SCIEX 6500 QTRAP в режиме MRM после хроматографического разделения на обращенно-фазовой колонке C8. Метод был валидирован с точки зрения селективности, линейности, точности, воспроизводимости и стабильности приготовленного образца. При внутрижелудочном введении препарата OL9-116 в дозе 150 мг/кг максимальная концентрация в крови (около 5000 нг/мл) достигалась через 2 – 4 часа с последующим выведением соединения. Изучение противоопухолевой активности комбинации OL9-116 и топотекана в отношении карциномы легких Льюис показало, что введение топотекана через 3 ч после OL9-116 (при совмещении пиков максимальных концентраций препаратов) приводит к наиболее выраженному противоопухолевому эффекту по сравнению с одновременным или раздельным введением обоих соединений.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-98b

Оценка фармакологической активности экстракта серпухи венценосной в опытах *in vitro* и *in vivo*

Лупанова И. А, Курманова Е. Н., Шишканов Д. В., Ферубко Е. В., Мизина П. Г.

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва, e-mail: vilarnii@mail.ru

Актуальность. В последнее время в России и за рубежом проводятся интродукционные исследования по введению

в культуру серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.) в качестве лекарственного и кормового растения. Использование серпухи венценосной связано с наличием в этом растении биологически активных веществ — фитоэкдистероидов, по физиологической активности обладающих свойствами неспецифического биостимулятора для человека и животных. Известно, что наиболее распространенным источником получения фитоэкдистероидов является левзея сафлоровидная — *Rhaponticum carthamoides* Willd. По результатам исследований это растение и препараты на его основе занесены в Государственную фармакопею Российской Федерации и в Государственный реестр лекарственных средств России. В официальной медицине этот вид используется при функциональных расстройствах центральной нервной системы, сердечно-сосудистых нарушениях, гипергликемии, гиперлипидемии, анемии, а также как анальгетическое, антикоагулянтное, антитоксическое, противовоспалительное средство. Однако в связи с тем, что сырьевая база левзеи сафлоровидной недостаточна, более перспективным сырьем является серпуха венценосная. Тем не менее, этот вид на данный момент не является фармакопейным. Поэтому актуально изучение серпухи венценосной, как перспективного и экономически значимого растения.

Цель. Изучить фармакологическую активность флавоноидной фракции экстракта травы серпухи венценосной в опытах *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы. В отделе экспериментальной фармакологии ФГБНУ ВИЛАР в опытах *in vitro* и *in vivo* изучали фармакологическую активность флавоноидной фракции экстракта травы серпухи венценосной (ФФЭТСВ). Эффективность противовоспалительного действия БАВ, содержащихся в экстракте *in vitro* оценивали по скорости ферментативной реакции индуцибельной NO-синтазы, являющейся маркером развития воспалительного процесса в организме. Противовоспалительная активность *in vivo* ФФЭТСВ в дозах 100 и 200 мг/кг была изучена на модели формалинового отёка лап мышей. В опытах *in vivo* изучено также влияние экстракта в дозе 200 мг/кг на течение интерстициального отёка лап мышей. Эксперименты были рассмотрены и одобрены биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР. Препарат сравнения — детралекс в дозе 200 мг/кг. Статистические данные обрабатывали с помощью лицензионной программы «Statistica version 13» (TIBCO Software Inc, США).

Результаты и их обсуждение. В опытах *in vitro* ФФЭТСВ ингибирует скорость iNOS- реакции в 1,5 раза по сравнению с контролем, что свидетельствует о наличии выраженной противовоспалительной активности данного образца. В опытах *in vivo* экстракт также обладает противовоспалительным эффектом, уменьшает формалиновый отёк лап мышей в дозе 100 мг/кг на 18 % и в дозе 200 мг/кг на 20 % по сравнению с контрольной группой животных, установленное действие экстракта сопоставимо с действием препарата референта. ФФЭТСВ в дозе 200 мг/кг уменьшает интерстициальный отёк лап мышей на 22 % по сравнению с контрольной группой животных, то есть обладает противоотечным действием.

Выводы. В результате проведенных исследований в условиях *in vitro* с применением индуцибельной NO-синтазы у образца флавоноидной фракции экстракта травы серпухи венценосной были установлены выраженные противовоспалительные свойства. Противовоспалительные и противоотечные свойства экстракта были подтверждены в опытах на лабораторных животных.

ФФЭТСВ рекомендована для дальнейшего углубленного изучения.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-99

Применение фармакоэкономических методов для оптимизации лекарственной терапии множественной миеломы

Лучинин Е. А.[1], Журавлева М. В.[2,3], Шелехова Т. В.[1], Богова В. С.[1], Лучинина Е. В.[1]

[1]*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, e-mail: luchinin.gly10@gmail.com*

[2]*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва*

[3]*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва*

Актуальность. Множественная миелома (ММ) составляет 1 % от всех онкологических заболеваний и около 10 % от всех гемобластозов. Применение инновационных медицинских технологий с включением таргетных препаратов способствовало существенному улучшению качества фармакотерапии и увеличению общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Анализ «затраты–эффективность» — это фармакоэкономический метод, позволяющий определять оптимальные технологии здравоохранения по критерию стоимости достижения целей терапии (диагностики, профилактики, реабилитации) посредством сравнительной оценки результатов и затрат при двух и более технологий здравоохранения, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах.

Цель. Провести фармакоэкономический анализ наиболее используемых схем терапии ММ с применением таргетных препаратов и определить доминантные схемы лечения при помощи анализа «затраты-эффективность».

Материалы и методы. При экономической оценке затрат на каждую из схем учитывали прямые медицинские затраты 1-го уровня, т.е. стоимость лекарственных препаратов, входящих в схему лечения, с учетом НДС, предельной торговой надбавки и длительности курса. Дозирование таргетного лекарственного средства, включенного в схему, определялось согласно официальной инструкции к препарату. В качестве основного критерия эффективности лечения принят показатель «выживаемость без прогрессирования». Сведения о ВБП таргетных препаратов были получены из данных международных РКИ III фазы — ASPIRE, TOURMALINE MM1, POLLUX и ELOQUENT 2.

Результаты и их обсуждение. 1. Стоимость фармакотерапии комбинацией препаратов с включением Даратумумаба (Даратумумаб/ леналидомид/ дексаметазон) составляет 6 935 491,78 руб. При этом эффективность данной терапии, выраженная в количестве месяцев выживания без прогрессирования, — 45,8 месяцев. Коэффициент «затраты/эффективность» — 151 429,95.

2. Стоимость фармакотерапии комбинацией препаратов с включением Иксазомиба (Иксазомиб/ леналидомид/ дексаметазон) составляет 4 517 218,03 руб. При этом эффективность данной терапии — 20,6 месяцев ВБП. Коэффициент «затраты/эффективность» — 219 282,43.

3. Стоимость фармакотерапии комбинацией препаратов с включением Элотузумаба (Элотузумаб / леналидомид/ дексаметазон) составляет 6 851 701,92 руб. При этом эффективность данной терапии — 19,4 месяцев ВБП. Коэффициент «затраты/эффективность» — 353 180,51.

4. Стоимость фармакотерапии комбинацией препаратов с включением Карфилзомиба (Карфилзомиб / леналидомид / дексаметазон) составляет 7 404 160,25 руб. При этом эффективность данной терапии — 26,3 месяцев ВБП. Коэффициент «затраты/эффективность» — 281 527,01.

По итогам проведенного фармакоэкономического анализа определена доминантная схема лечения ММ — Даратумумаб/Леналидомид/Дексаметазон, обладающая наилучшим показателем коэффициента затраты/эффективность — 151 429,95. Наименее эффективной технологией была призна-

на комбинация Элотузумаб/Леналидомид/Дексаметазон — коэффициент затраты/эффективность 353 180,51.

Выводы. Несмотря на то, что препарат Даратамумаб является самым дорогостоящим, лечение им оказалось наиболее экономически выгодным по причине его высокой эффективности.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-100

Рандомизированное сравнительное исследование фармакодинамики и фармакокинетики биоаналога ромиплостима GP40141 и эталонного ромиплостима у здоровых добровольцев мужского пола

Макаренко И. Е.[1], Носков С. М.[2], Банко В. В.[1]

[1]*Закрытое акционерное общество «Фарм-Холдинг», г. Санкт-Петербург, пос. Стрельна, e-mail: inform@pharmholding.com*
[2]*ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 3», г. Ярославль, e-mail: adm@yarkb3.ru*

Актуальность. ИТП (иммунная тромбоцитопеническая пурпура) — орфанное аутоиммунное заболевание, главными проявлениями которого являются тромбоцитопения и повышенный риск развития кровотечений, в том числе фатальных. Ромиплостим — препарат из группы агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, является частью терапии второй линии хронической и рефрактерной ИТП. Препарат эффективен и безопасен при назначении на длительный срок (5 лет и более) с целью поддержания общего количества тромбоцитов у пациента на безопасном уровне (не менее $50 \cdot 10^9$/л) и уменьшения риска развития кровотечений. Отечественное производство биоаналога ромиплостима позволит увеличить конкуренцию производителей и, в итоге, повысить доступность данных препаратов для пациентов с ИТП.

Цель. Изучение сравнительной ФД (фармакодинамики), ФК (фармакокинетики) и безопасности препаратов, содержащих ромиплостим — GP40141 (T) и Энплейт® (R) у здоровых добровольцев после однократного подкожного введения.

Материалы и методы. Проведено двойное слепое рандомизированное сравнительное перекрестное клиническое исследование 1 фазы с адаптивным дизайном (NCT05652595). Исследование состояло из этапа скрининга и двух периодов введения препарата. 56 здоровых добровольцев мужского пола были рандомизированы в одну из двух групп и в каждом периоде получили однократную дозу ромиплостима (T или R) подкожно в область плеча в дозе 3 мкг/кг. Ряд ФД параметров (AUC_{plt} и P_{max}) относился к первичным конечным точкам в настоящем исследовании. Все ФК параметры ($AUC_{0\text{-}t}$, C_{max} и др.) относились к вторичным конечным точкам. Для всех ФД и ФК параметров, а также для параметров безопасности были рассчитаны показатели описательной статистики. Анализ данных был произведен при помощи языка статистического программирования R Foundation (версия 3.6.3). Дисперсионный анализ (ANOVA) был проведен для логарифмически преобразованных AUC_{plt} и P_{max} исследуемых препаратов.

Результаты и их обсуждение. Статистически было подтверждено отсутствие различий между препаратами при сопоставлении их первичных ФД параметров (AUC_{plt} и P_{max}). 90 % доверительные интервалы для отношений средних геометрических значений AUC_{plt} исследуемых препаратов составили 98.13 – 102.42 %, для P_{max} — 97.56 – 105.8 %, что соответствует заявленному для обоих ФД параметров критерию биоподобия — 80.00 – 125.00 %. Исследованные ФК параметры были сопоставимы. На всем протяжении исследования нежелательные явления выявлены не были. Все определяемые показатели были в пределах физиологических норм. Клинически значимые отклонения отсутствовали.

Выводы. На основании проведенного исследования препараты ромиплостима (GP40141 и Энплейт®) были признаны биоаналогичными. В ходе исследования впервые был описан фармакокинетический профиль ромиплостима у здоровых добровольцев в безопасных дозах и показана их сопоставимая безопасность.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-100a

К вопросу создания нейропротекторного лекарственного средства на основе винпоцетина и глицина

Макарова Л. М., Погорелый В. Е., Приходько М. А.

Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава, e-mail: makarova.lm@mail.ru

Актуальность. Одним из продуктивных путей поиска нейропротекторных лекарственных средств является модификация структуры уже имеющихся препаратов или их комбинации с другими соединениями, позволяющие повысить специфичность действия и увеличить эффективность.

Цель. Экспериментально изучить целесообразность разработки нейропротекторов на основе комбинации винпоцетина с глицином.

Материалы и методы. Для создания ишемии головного мозга использовали модель 15-минутную окклюзию сонных артерий крыс с одновременным снижением системного артериального давления (САД) до 40 мм рт.ст. Объемную скорость мозгового кровотока у крыс регистрировали методом водородного клиренса, для изучения ауторегуляторных реакций сосудов мозга моделировали острые сдвиги САД методом кровопускания. Показатели кислотно-щелочного баланса (pH и pCO_2), а также парциальное давление кислорода (pO_2) определяли в артериальной и венозной крови на микроанализаторе «Radelkis». Содержание глюкозы и ее метаболитов пирувата и лактата спектрофотометрически. Забор артериальной крови производили из общей сонной артерии, венозной — из сагиттального синуса. Для оценки ориентировочно-исследовательского поведения крыс использовали тест «отрытое поле», а процессов обучения и памяти — методику условного рефлекса пассивного избегания. Опыты были проведены на 36 кошках обоего пола массой 3,3 – 4,1 кг, 240 белых крысах — самцах массой 220–250 г. В качестве наркозного средства использовался уретан (500 мг/кг). Коагуляцию крови предотвращали введением гепарина (500 ед/кг). Водный раствор комбинированного средства и препаратов сранения вводили внутрибрюшинно в условиях экспериментальной нормы, профилактически (до ишемии) и терапевтически (в постишемическом периоде). Эффективность применения комбинации при ишемии головного мозга сравнивали с монопримененением винпоцетина и глицина. Статистическую обработку результатов проводили внутри серий по *t*-критерию Стьюдента (методом попарных сравнений), между сериями — по критерию инверсий Вилкоксона-Манна – Уитни, с применением стандартного пакета программ «Statistika» для Windows и «Mikrosoft Excel».

Результаты и их обсуждение. Комбинация «винпоцетин-глицин» аналогично мототерапии винпоцетином и глицином уменьшает выраженность постишемических нарушений мозгового кровообращения, а по своей способности активизировать ауторегуляторные реакции церебральных сосудов превосходит их. Исследуемая комбинация при остром нарушении мозгового кровообращения в большей степени, чем винпоцетин и глицин препятствует развитию дисбаланса между основными и кислотными компонентами крови, а также оказывает более выраженное действие на углеводный обмен: подавляет гипергликемию, лактат-ацидоз и снижает накопление пировиноградной кислоты в венозной крови. Кроме того, данное соединение аналогично препаратам сравнения препятствует нарушению целостности сосудов мозга и сохраняет утилизацию кислорода мозговой тканью. Курсовое введение объекта исследования при хронической ишемии мозга ограничивает нарушения ориентировочно-исследовательской активности животных и способствует сохранению навыков УРПИ. Ноотропное действие комбинации превосходит действие винпоцетина и глицина. Таким образом, комбинация «винпоцетин-глицин» являются эффективным корректором ишемических повреждений головного мозга, оказывающими действие на основные звенья патогенеза.

Выводы. Проведенными исследованиями показано, что повышение эффективности нейропротекторной терапии может быть достигнуто путем создания лекарственного средства на основе высокоэффективных нейропротекторов винпоцетина и глицина

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-101

Подходы к выявлению рестриктивной кардиомиопатии у мышей с мутациями в гене FLNC

Малородова Т. Н.[1], Патраханов Е. А.[1], Рабиза К. Ю.[2], Карагодина А. Ю.[1], Дейкин А. В.[1], Покровский М. В.[1]

[1]*ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», Белгород, e-mail: malorodova@bsu.edu.ru*
[2]*ООО «Клиника доктора Маханова», г. Белгород*

Актуальность. Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) характеризуется значительной внутрисемейной изменчивостью в степени тяжести заболевания и проявляется клиникой прогрессирующей диастолической сердечной недостаточности, которая плохо поддается медикаментозной коррекции. Для РКМП характерны повышенная жесткость миокарда и нарушения диастолического расслабления (наличие диастолической дисфункции), что приводит к повышению давления наполнения желудочков и, в соответствии, уменьшению наполнения желудочков и нарушению внутрисердечной гемодинамики. Наименее изученной и самой редкой РКМП является, связанная с мутациями в гене FLNC. Белок филамин С (FLNC) принадлежит семейству филаминов и имеет наиболее высокий уровень экспрессии в скелетных и сердечных мышцах. Основной ролью FLNC в поперечно-полосатых мышцах является стабилизация трехмерной сети актиновых филаментов, а также их соединение с цитоплазматической мембраной. Таким образом, развитие РКМП нередко может являться следствием нарушения цитоскелетной структуры кардиомиоцитов, ведущей к формированию внутриклеточных белковых включений.

Цель. Выявление наличия изменений, полученных при эхокардиографии при РКМП у мышей с мутациями в гене FLNC.

Материалы и методы. В группу контроля включены самцы инбредной линии C57BL/6 ($n = 10$), группа мышей с РКМП: гетерозиготная модель трансгенной линии FLNC мышей, полученная путем проведения микроинъекций в оплодотворенные яйцеклетки, с помощью точечных изменений 3 пар нуклеотидов, самцы ($n = 10$). Проверка полученных трансгенных животных осуществлялась с помощью секвенирования по Сэнгеру. Произведено эхокардиографическое исследование с помощью ультразвукового аппарата SonoScape S2N под наркозом (Золетил 6 мг/100 г в комбинации с Медитином 5 мкг/100 г внутрибрюшинно) с применением допплеровского режима с оценкой среднего диаметра левого желудочка в диастолу, толщины передней или задней стенки левого желудочка, размеров левого и правого предсердий; ударного объема, фракции выброса, сердечного выброса в возрасте мышей 18 недель. Уровень анестезии во время сеанса визуализации оптимизировали для поддержания анестезии при сохранении частоты сердечных сокращений в диапазоне 400 – 550 ударов в минуту, чтобы свести к минимуму влияние анестезии на сердечную функцию.

Результаты и обсуждение. Масса самцов с FLNC мутацией по сравнению с массой самцов дикого типа был достоверно ниже и составил 27,7 ± 1,8 г и 29,5 ± 3,2 г ($p < 0{,}005$) соответственно. Средний диаметр левого желудочка в диастолу у мышей с FLNC мутацией был достоверно уменьшен и составил 3,39 ± 0,49 мм и 3,92 ± 1,8 мм соответственно; ударный объем значительно снижен у мышей с FLNC мутацией по сравнению с самцами дикого типа и составил

26,3 ± 10,2 мкл и 26,3 ± 10,2 мкл ($p < 0{,}005$), соответственно. Сердечный выброс у самцов с FLNC мутацией значительно ниже (12,6 ± 4,3 мл/мин) по сравнению мышами дикого типа (16,8 ± 5,4 мл/мин, $p < 0{,}005$).

Изменений размеров левого и правого предсердий, толщины передней и задней стенки левого желудочка по сравнению с мышами дикого типа не выявлено; фракция выброса у мышей с FLNC мутацией достоверно не изменилась.

Выводы. По результатам проведенной работы получены знания о методах выявления и оценки РКМП при наличии мутаций в гене FLNC, что значительно скажется на подборе и коррекции терапевтической тактики при ведении пациентов с данным заболеванием.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-101a

Диазепинобензимидазолы — новый класс для поиска соединений с акнсиолитической активностью

Мальцев Д. В.[1,2], Таран А. С.[1,2], Скрипка М. О.[4], Мирошников М. В.[5], Диваева Л. Н.[2], Кузьменко Т. А.[2], Морковник А. С.[2]

[1]*ФГБОУ ВО ВолгГМУ, г. Волгоград, Россия, e-mail: maltsevdmitriy@rambler.ru*
[2]*НИИ ФОХ ЮФУ, г. Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: divaevaln@mail.ru*
[3]*ГБУ ВМНЦ, г. Волгоград, Россия, e-mail: maltsevdmitriy@rambler.ru*
[4]*ФГАОУ ВО ВолГУ, г. Волгоград, Россия, e-mail: marusyaskripka@mail.ru*
[5]*АО НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», г.п. Кузьмоловский, Россия, e-mail: miroshnikov.mv@doclinika.ru*

Актуальность. Тревожные расстройства являются одними из наиболее распространенных нарушений психического здоровья в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, доля населения мира, подверженного тревоге в 2015 году составляла 3,6 %. Распространенность тревоги и депрессии значительно увеличилась в 2020 году по причине COVID-19. Исследование структуры глобального бремени болезней показывает, что тревожные расстройства являются шестой по значимости причиной инвалидности во всем мире. Создание препаратов, которые бы совместили в себе положительные качества производных бензодиазепина (диазепам), и селективных небензодиазепиновых анксиолитиков, таких как, например, производные бензимидазола (афобазол) — является одним из возможных вариантов решения. Для решения такой задачи были использованы методы медицинской химии: изостеризация и комбинирование привилегированных классов химических соединений. Работа посвящена разработке нового класса соединений анксиолитических средств на основе наиболее значимых химических классов.

Целью работы явилось проведение исследований производных диазепинобензимидазола с определением их анксиолитического потенциала.

Материалы и методы. Анксиолитическая активность исследована на моделях наказуемого и не наказуемого поведения. На модели приподнятого крестообразного лабиринта изучена зависимость эффекта от дозы и времени введения вещества. Исследованы возможные нейропсихотропные свойства (антидепрессивные, противосудорожные, гипногенные, анальгетические, антикомпульсивные, когнитивные). Методами *in vitro, in silico* и *in vivo* изучены возможные механизмы наиболее активных структур. Проведена оценка безопасности. В тесте УРПМ (Условная реакция предпочтения места) определены возможные аддиктивные эффекты.

Результаты и их обсуждение. Среди изученных производных диазепинобензимидазола более 53 % показали результаты превосходящие показатели контрольной группы. 27 % соединений эффективно снижали стрессорное поведение животных. По результатам проведенного поиска определены 2 перспективных соединения (ДАБ 19 и ДАБ-21), превосходящие по уровню проявляемого анксиолитического действия диазепам и не уступающие фенозепаму. Показано, что наиболее эффективной дозой для проявления анксиолитического действия веществ является 1,26 мг/кг (ДАБ-21) и 2,9 мг/кг (ДАБ-19). Под влиянием соединений уровень противотревожного эффекта был выражен уже через 30 минут после введения, длился около 8 часов, а через 12 часов противотревожные параметры соответствовали контрольным значениям в условиях теста «Приподнятый крестообразный лабиринт». Анксиолитическое действие веществ было подтверждено в условиях методик «Темная/светлая камера», «Наказуемое взятие воды по Vogel», «Тревожно-фобическое состояние». Определены нейропсихотропные профили соединений. Соединения не проявляет вторично-подкрепляющих свойств в тесте по выработке и поддержанию поведенческой реакции предпочтения места. Для веществ не характерно выраженное седативное и миорелаксирующее действие в эффективеной дозе.

Выводы. Диазепино[1, 2-a]бензимидазолы являются перспективным химическим классом соединений для создания на их основе веществ с выраженной анксиолитической активностью.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-102

Изучение поведенческих и нейрохимических эффектов ладастена на модели паркинсонического синдрома *in vivo*

Мариевский В. Е., Кадников И. А., Зайнуллина Л. Ф.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: ValentinMarievskiy@yandex.ru

Актуальность. Болезнь Паркинсона (БП) — нейродегенеративное заболевание, с различным спектром двигательных нарушений, влияющих на качество и продолжительность жизни. На сегодняшний день считается, что ключевыми событиями, приводящими к развитию заболевания, являются гибель дофаминергических нейронов экстрапирамидной системы головного мозга и снижение уровня дофамина. Одними из перспективных средств для коррекции симптомов БП являются производные адамантана, среди которых можно выделить гимантан и амантадин, механизмы противопаркинсонического действия которых связывают с блокадой NMDA-рецепторов. В то же время, другое производное адамантана — препарат ладастен, применяемый при астенических состояниях и позитивно влияющий на показатели физической и умственной работоспособности, в отличие от других представителей данной группы соединений, способен модулировать Ca^{2+}-зависимые процессы высвобождения дофамина и синтез нейромедиатора *de novo*. Дофаминпозитивные свойства ладастена позволяют предположить наличие антипаркинсонической активности препарата.

Цель. Оценка антипаркинсонических свойств ладастена при моделировании паркинсонического синдрома (ПС) по влиянию на моторный дефицит, координацию движений и содержание дофамина в головном мозге мышей.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 60 мышах-самцах линии 57Bl/6. ПС моделировали унилатеральным введением раствора, содержащего 6-гидроксидофамин (6-ГОДА) (5 мкг в 2 мкл), 0,9 % NaCl и 0,02 % аскорбиновую кислоту, в правый стриатум. Ложно-оперированным животным вводили контрольный раствор без 6-ГОДА. На следующий день после инъекции 6-ГОДА животным вводили (*per os*, 14 дней, ежедневно) ладастен в дозах 10 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг, леводопу в дозе 50 мг/кг и плацебо (твин-80) — группа активного контроля. Моторный дефицит и возможность сохранения равновесия оценивали в тесте «вращающийся стержень». Содержание дофамина оценивали методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией. Статистическую обработку данных проводили при помощи критерия Краскела – Уоллиса с множественным сравнением по Данну и однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA, Dunnet post-hoc).

Результаты и их обсуждение. Пероральное введение ладастена на протяжении 14 дней приводит к устранению двигательных нарушений, вызванных введением 6-ГОДА, в тесте «вращающийся стержень». Так, ладастен в дозе 10 мг/кг демонстрирует увеличение времени удерживания на стержне на 71,2 % ($p = 0{,}0084$), в дозах 50 и 100 мг/кг на 79,6 % ($p = 0{,}0004$) по сравнению с группой активного контроля. В этих же условиях время удержания животных, получавших леводопу, было увеличено на 72,2 % ($p = 0{,}0124$). При нарастающей скорости вращения зафиксировано достоверное увеличение времени пребывания на стержне животных, получавших ладастен в дозах 50 и 100 мг/кг на 41,7 % ($p = 0{,}0017$) и 32,2 % ($p = 0{,}0320$), по сравнению с активным контролем, при этом в дозе 10 мг/кг не было выявлено статистически значимого улучшения, а при введении леводопы наблюдалось увеличение пребывания в установке на 39,7 % ($p = 0{,}0086$). Нейрохимическое изучение поврежденного стриатума показало, что ладастен в дозах 50 и 100 мг/кг статистически значимо повышает уровень дофамина в 2,9 ($p = 0{,}0027$) и 3,8 раз ($p = 0{,}0002$) по сравнению с активным контролем, в то время как в дозе 10 мг/кг препарат не оказывает значимого влияния. При этом на фоне введения леводопы зафиксировано достоверное увеличение содержания моноамина в 4,1 раза ($p < 0{,}0001$).

Выводы. Таким образом, полученные результаты указывают на проявление ладастеном антипаркинсонических свойств, что выражается в коррекции двигательных нарушений и восстановлении уровня дофамина в модели паркинсонического синдрома.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-102a

Сравнительное исследование способов микронизации ГМЛ-3

Маркеев В. Б., Тишков С. В., Блынская Е. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: Arzilion@yandex.ru

Актуальность. В ряду синтезированных в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» оригинальных производных 1-арилпирроло[1, 2-а]пиразин-3-карбоксамида именно N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1, 2-а]пиразин-3-карбоксамид (ГМЛ-3) проявил выраженную анксиолитическую и антидепрессивную активность в различных тестах на животных, что делает его перспективным соединением для создания отечественного лекарственного средства комбинированного действия. Однако, по причине того, что ГМЛ-3 практически нерастворим в воде (более чем 1:10 000), имеется необходимость в солюбилизации. Согласно биофармацевтической классификационной системе (БКС), это может негативно сказываться на биодоступности, в результате чего на данный момент исследователями разработано множество подходов, позволяющих улучшить солюбилизацию в воде. В работе использовался наиболее технологически простой метод увеличения растворимости — микронизация.

Цель. Комплексное исследование влияния разных методов микронизации на размер частиц ГМЛ-3, их кристалличность и растворимость в воде очищенной.

Материалы и методы. ГМЛ-3 — N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1, 2-а]пиразин-3-карбоксамид, синтезирован и разработан в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, в лаборатории пептидных биорегуляторов под руководством чл.-корр. РАН, д-ра биол. наук, профессора Гудашевой Т. А.

Поливинилпирролидон (Kollidon® 25), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ).

Микронизация проводилась растиранием ГМЛ-3 в агатовой ступке, в том числе совместно с полимерами, а также методом быстрого расширения сверхкритического раствора (RESS). Полученные образцы исследовались методами лазерной дифракции, рентгеновской дифрактометрии (РФА), сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), ИК и РАМАН-спектроскопии и в тесте «растворение».

Результаты и их обсуждение. Методом сухой микронизации удалось уменьшить размер частиц (согласно данным СЭМ и лазерной дифракции) в 10 раз (с 200 – 400 мкм до 20 – 40 мкм) для технологии грубого измельчения (с появлением остаточного электростатического напряжения, вызывающего агломерацию частиц). На растворимость и структуру кристаллов ГМЛ-3 уменьшение размера частиц значительно не повлияло. Проблема агломерации и остаточного статического напряжения метода сухого измельчения решена нами путём использования применимых в технологии лекарственных средств полимеров в процессе измельчения. Так, использование ГПМЦ, Soluplus® и Kollidon® 25 позволило в 12 раз уменьшить размер частиц, придать им более округлую форму, что делает измельчение с полимером наиболее действенным способом микронизации. В тесте «растворение» высвобождение ГМЛ-3 из микронизированных с полимером образцов составила 30–40 %, в то время как при сухом измельчении изменений не наблюдалась (0–2 %), что может являться предметом для отдельных исследований. Также стоит отметить, что использование метода RESS позволило уменьшить размер частиц на 4 порядка (до 20–40 нм), однако зафиксировано образование полиморфной формы, что делает метод неприемлемым для микронизации.

Выводы. Микронизация сухим методом с полимером позволяет уменьшить размер частиц ГМЛ-3 и увеличить его растворимость в воде очищенной.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-103

Десятилетний опыт применения лекарственного препарата Фортелизин® в клинических исследованиях и реальной клинической практике

Маркин С. С., Семенов А. М., Иванов С. В.

ООО «СупраГен», г. Москва, e-mail: info@supergene.ru

Актуальность. Острый инфаркт миокарда и ишемический инсульт (ИИ) — одни из ведущих причин смертности и инвалидизации во всем мире. Тромболитическая терапия (ТЛТ) является основным способом восстановления кровотока при данных состояниях. Фортелизин® (МНН/химическое наименование — рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы) — оригинальный отечественный препарат неиммуногенной стафилокиназы, разработанный и производимый в России по схеме полного цикла. Фортелизин® обладает максимальной фибринселективностью, низким уровнем иммуногенности и не имеет аналогов в мире.

Цель. Анализ результатов эффективности и безопасности препарата Фортелизин® у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) в сравнении с препаратом Метализе® (исследование ФРИДОМ1) и в реальной клинической практике, а также изучение эффективности и безопасности препарата Фортелизин® в сравнении с препаратом Актилизе® у пациентов с ИИ в первые 4,5 ч от развития симптомов (исследование ФРИДА).

Материалы и методы. В исследовании ФРИДОМ1 Фортелизин® вводился однократно болюсно в течение 10 с в единой дозе 15 мг вне зависимости от массы тела. Метализе® вводился болюсно в течение 10 с в дозе 30 – 50 мг в зависимости от массы тела. Мониторинг применения препарата Фортелизин® осуществлялся в период с 2013 – 2021 гг. у 19243 пациентов с ОИМпST. В исследовании ФРИДА Фортелизин® вводился в дозе 10 мг вне зависимости от массы тела однократно болюсно в течение 10 с, Актилизе® — болюсно-инфузионно в дозе 0,9 мг/кг (max 90 мг) в течение 60 мин. Первичная конечная точка эффективности — хорошее функциональное восстановление (модифицированная шкала Рэнкин, mRS, 0 – 1 балл) — оценивалась на 90-й день после введения препаратов.

Результаты и обсуждение. Применение препарата Фортелизин® в сравнении с препаратом Метализе® позволяет достигнуть 80 % реперфузии по данным ЭКГ и 70 % реперфузии по данным коронарной ангиографии (КАГ) (TIMI 2-3) к 90 мин после тромболизиса (p = 0,76). Однолетняя выживаемость составила 94,1 % и 93,5 % в группах Фортелизин® и Метализе® соответственно (p = 0,91). Мониторинг применения препарата Фортелизин® показал, что восстановление кровотока по данным ЭКГ отмечено у 76 % пациентов, по данным КАГ (TIMI 2-3) — у 71 % пациентов. Госпитальная летальность составила 5 %, внутричерепное кровоизлияние развилось у 0,5 % пациентов.

По данным исследования ФРИДА, первичную конечную точку (0 – 1 балл mRS) в группе Фортелизин® к 90-му дню заболевания достигли 84 пациента (50 %), в группе Актилизе® — 68 (41 %) (p = 0,10). На 90-й день в группе Фортелизин® умерли 17 пациентов (10 %), в группе Актилизе® — 24 (14 %) (p = 0,32). Симптомные внутричерепные кровоизлияния зарегистрированы у 5 пациентов (3 %) в группе Фортелизин® и у 13 пациентов (8 %) в группе Актилизе® (p = 0,087). Серьезные нежелательные явления в группе Фортелизин® развились у 22 пациентов (13 %), в группе Актилизе® — у 37 (22 %) (p = 0,044).

Выводы. Применение препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и в реальной клинической практике в виде однократного быстрого (10 с) болюса в единой дозе 15 мг у пациентов с ОИМпST и в дозе 10 мг у пациентов с ИИ вне зависимости от массы тела показало высокую эффективность и безопасность, в т.ч. и на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи. Препарат Фортелизин® зарегистрирован в РФ в 2012 г. для лечения пациентов с ОИМпST, в 2020 г. — для лечения пациентов с ИИ в первые 4,5 ч от начала симптомов. Входит в перечень ЖНВЛП, клинические рекомендации, стандарты лечения ОИМпST и клинические рекомендации по лечению ИИ.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-103a

Влияние пикамилона и эфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она на мозговое кровообращение в условиях сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца

Масленников Д. В., Гнездилова А. В., Курдюмов И. Н.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: vodyanoi.87@mail.ru

Актуальность. Фармакологическая коррекция сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца, которая является осложнением инсульта или инфаркта миокарда, относится к наиболее актуальным задачам фармакологии и неврологии. Указанная патология отличается наиболее высокой степенью смертности по сравнению с отдельными видами сосудистых поражений этих органов. Ранее в лаборатории были выявлены существенные различия в цереброваскулярных эффектах фармакологических веществ при раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца.

Цель. Изучение влияние цереброваскулярного препарата пикамилон и нового соединения — эфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она, на мозговой кровоток в условиях сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца.

Материалы и методы. Сочетанную сосудистую патологию мозга и сердца у крыс осуществляли в два этапа. Вначале перевязывали нисходящую ветвь левой коронарной артерии, затем, через 3-е суток, после подтверждения, с помощью электрокардиографа «Полиспектр-8/В», наличия инфаркта миокарда, тем же животным проводили глобальную преходящую ишемию головного мозга, под общей анестезией (уретан 1200 мг/кг, в/б). Для регистрации локального мозгового кровотока использовали флоуметр ALF-21 («Transonic System Inc.», США). Артериальное давление регистрировали в бедренной артерии. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы «BIOPAC» (США), соединенным с персональным компьютером. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Stastistika 8,0 (Stat Soft, США).

Результаты и их обсуждение. Проведенные опыты показали, что пикамилон (50 мг/кг, в/в) в условиях сочетанной патологии мозга и сердца вызывает постепенное увеличение локального кровотока в коре мозга крыс, которое в среднем составляет 38 %, т.е. изменения выражены в той же степени, что и при глобальной преходящей ишемии мозга (30 %). Уровень артериального давления в этих опытах снижался в среднем на 11 – 15 %. Эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она (100 мг/кг, в/в) в этих условиях также вызывает медленно развивающееся увеличение мозгового кровотока, которое к 80 мин составляет 36,2 %, а артериальное давление повышается на 10,9 %, которое затем возвращается к исходному уровню. В условиях одного ишемического поражения мозга эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она к этому же времени увеличивает кровоток в коре мозга крыс на 59,3 %. Следовательно, пикамилон и эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она, в отличие от известного цереброваскулярного препарата нимодипин, который ухудшает церебральную гемодинамику в этих условиях, увеличивают кровоснабжение мозга при сочетанной сосудистой патологии. В основе цереброваскулярного эффекта как пикамилона, так и эфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она лежат ГАМК-ергические механизмы, так как бикукуллин устраняет это действие. Известно также, что цереброваскулярная активность нимодипина реализуется за счет воздействия на медленные кальциевые каналы сосудов мозга и не затрагивает ГАМК-ергические процессы. Таким образом, полученные данные указывают на решающую роль именно ГАМКА-рецепторов в регуляции тонуса сосудов мозга, в условиях сочетанной более тяжелой сосудистой патологии организма.

Выводы. Пикамилон и эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она, в отличие от нимодипина, увеличивают мозговое кровообращение, в условиях сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца, воздействуя на ГАМКА-рецепторы сосудов мозга.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-104

Создание мультитаргетных препаратов терапии нейродегенеративных заболеваний на основе ипидакрина

Махаева Г. Ф., Ковалёва Н. В., Рудакова Е. В., Болтнева Н. П., Лущекина С. В., Прошин А. Н., Серков И. В., Бачурин С. О.

Институт физиологически активных веществ ФИЦ ПХ и МХ Российской академии наук, г. Черноголовка, e-mail: gmakh@ipac.ac.ru

Актуальность. Разработка новых эффективных препаратов для лечения возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), в частности, болезни Альцгеймера (БА), является одним из наиболее востребованных направлений медицинской химии. НДЗ имеют мультифакторную природу. В связи с этим одним из перспективных подходов является создание мультитаргетных лекарственных препаратов, воздействующих синергично на множественные молекулярные мишени заболевания.

Цель работы. 1) Разработка методов химической модификации молекулы ипидакрина (амиридин, нейромидин), позволяющих конъюгировать ее через спейсер с другими нейроактивными фармакофорами. 2) Синтез конъюгатов и исследование спектра их биологической активности как потенциальных мультитаргетных препаратов для лечения НДЗ.

Материалы и методы. Для модификации использовали ипидакрин ООО «ПИК-ФАРМА» и АО «Щелково Агрохим», Россия; ацетилхолинэстеразу (АХЭ) и бутирилхолинэстеразу (БХЭ) — ООО НПК «Миламед», Россия; β-амилоид 1-42 ($A\beta_{42}$) фирмы rPeptide, США. Остальные реагенты — компании Sigma-Aldrich, США. В работе исследовали эстеразный профиль соединений — способность ингибировать холинергические мишени АХЭ и БХЭ и анти-мишень карбоксилэстеразу (КЭ); определяли способность соединений блокировать АХЭ-индуцируемую агрегацию β-амилоида по вытеснению пропидия из периферического анионного сайта (ПАС) АХЭ; тиофлавиновым методом оценивали способность ингибировать самоагрегацию $A\beta_{42}$. Антиоксидантную активность определяли методами АБТС и FRAP. Для анализа связи структура-активность и предсказания ADMET профиля использовались методы компьютерного молекулярного моделирования.

Результаты и их обсуждение. Разработаны два способа функционализации молекулы ипидакрина и введения в нее спейсеров для присоединения второго фармакофора: 1) ацилирование хлорангидридом хлоруксусной кислоты и 2) превращение в соответствующий изотиоцианат реакцией с тиофосгеном. На основе хлорацетамида ипидакрина получены оригинальные конъюгаты с N-ациламидным спейсером: конъюгаты ипидакрина с 2-аминобензотиазолами (1) и бис-ипидакрины (2). На основе изотиоцианата ипидакрина получены конъюгаты с N-алкил-тиомочевинным спейсером: соответствующие — бис-ипидакрины (3) и конъюгаты ипидакрина с 7-членным циклическим гомологом такрина (4).

Конъюгаты с бензотиазолом (1) показали высокую антихолинэстеразную активность, способность вытеснять пропидий из ПАС АХЭ и антиоксидантную активность. Бис-ипидакрины (2) и (3) эффективно ингибировали холинэстеразы, преимущественно БХЭ, имели хороший расчетный ADMET профиль. При этом в зависимости от типа спейсера они демонстрировали различный спектр биологической активности: конъюгаты (2) более эффективно ингибировали холинэстеразы и вытесняли пропидий из ПАС АХЭ, а соединения (3) проявляли также высокую антиоксидантную активность и способность ингибировать самоагрегацию $A\beta_{42}$. Конъюгаты ипидакрина с гомологом такрина (4) оказались мощными ингибиторами АХЭ и БХЭ с антиагрегантной и антиоксидантной активностью.

Выводы. На основе отечественного препарата ипидакрин впервые созданы мультитаргетные соединения, которые могут послужить основой для разработки оригинальных лекарственных препаратов для лечения БА и других нейродегенеративных расстройств, способных не только компенсировать симптомы когнитивного дефицита, но и замедлить процесс нейродегенерации.

Работа выполнена в рамках Госзадания ИФАВ РАН № FFSN-2021-0005.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-104a

Мишени для фармакологической коррекции функций микробиоты кишечника

Медведев О. С., Иванова А. Ю., Белоусова М. А., Оболенская О. Н., Куропаткина Т. А., Романихин Ф. И.

МГУ имени М. В. Ломоносова, кафедра фармакологии, факультет фундаментальной медицины Москва, e-mail: oleg.omedvedev@gmail.com

Актуальность. Совокупность микроорганизмов, называемой микробиотой, обладает на несколько порядков более богатым наборов генов, чем соматические клетки человека и других млекопитающих, что является основой ее влияния на функции мозга, пищеварения, поддержание иммунитета, обеспечение барьерной функции кишечной стенки и многие другие. Особое значение придают роли микробиоты кишечника в развитии метаболического синдрома, проявляющегося в развитии гипертонии, ожирения, инсулино-резистентности, дислипидемии, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Целью наших исследований было изучение возможностей модуляции функции микробиоты с помощью ряда пребиотиков, антибиотиков и антиоксиданта CoQ10.

Материалы и методы. Опыты проведены на крысах из питомника «Пущино» и «Столбовая». Функциональную активность микробиоты оценивали по уровню биомаркеров — водорода (H_2) и метана (CH_4) в выдыхаемом воздухе с помощью газового хроматографа. Уровень коротко-цепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой и масляной), триметиламина (ТМА) в кале определяли методом ЯМР спектроскопии. Концентрацию CoQ10 определяли в плазме крови и кале методом ВЭЖХ с электрохимическим детектированием. Таксономический состав микробиоты определяли в кале методом 16S rRNA секвенирования (Ivashkin V. T., Medvedev O. S., et al., Russian J. Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022; 32(2): 19 – 34).

Результаты и обсуждение. Было обнаружено, что крысы из указанных питомников различаются по степени метаногенеза. Крысы из «Пущино» оказались низко-метаногенными, тогда как крысы из «Столбовой» — высокометаногенными. Указанные различия позволяют их использовать в качестве моделей людей разного возраста, т.к. микробиота новорожденных и детей до 3 – 5 лет практически не производит метана, тогда как с возрастом увеличивается % метаногенных людей (Медведев О. С., Успехи совр. биологии, 2022; 142: 4, 349 – 364).

Низко-метаногенные крысы обладали низким разнообразием микроорганизмов микробиоты, (индекс Шеннона) тогда как высоко-метаногенные крысы обладали высоким разнообразием.

Введение антибиотиков (рифаксимин или метронидазол) внутрь в течение 28 дней не только изменял состав микробиоты, но и изменял уровень биомаркеров, из которых особое внимание уделяют возрастанию молекулярного водорода, обладающему антиоксидантной активностью.

Тестирование с использованием водородно/метанового дыхательного теста и нагрузки лактулозой, пребиотиками (гуаровая камедь или инулин) показало возможность избирательной модуляции процессов ферментации, что зависело от состава микробиоты.

Анализ эффектов 21-дневного введения внутрь CoQ10 (препарат Кудесан, Рекордати, Италия) в дозе 30 мг/кг/день сопровождалось подавлением метаногенеза и увеличением продукции водорода у высоко-метаногенных крыс. (Ivanova A. Yu. et al., Pharmaceuticals, 2023, 16, 686)

Выводы. С учетом полученных результатов и литературных данных о роли углеводов, и прежде всего фруктозы, антибиотиков и окислительного стресса в развитии метаболического синдрома перспективным является разработка блокаторов транспортера для фруктозы — GLUT5 и ингибиторов ключевого фермента в метаболизме фруктозы — кетогексокиназы. Мало изучена возможность использования с этой же целью ингибиторов транспортера глюкозы SGLT1. Новый компонент в механизме антиоксидантного действия CoQ10 — усиленное образование водорода микробиотой, позволяет рекомендовать его для профилактики и лечения метаболического синдрома.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-105

Роль активирующего компонента в действии анксиолитиков при генерализованном тревожном расстройстве

Метлина М. В., Дорофеева О. А., Ивашкина Н. Ю., Чепелюк А. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: mariannamet@mail.ru

Актуальность. Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) — распространенное психическое заболевание, в клинической картине которого наряду с тревогой, раздражительностью, эмоциональной лабильностью, значимое место занимает утомляемость, снижение двигательной активности и другие астенические проявления. В связи с этим, при терапии таких состояний важно учитывать особенности клинико-фармакологического действия препаратов, сочетающих в спектре психотропной активности анксиолитическое и активирующее действие.

Цель. Оценка вклада активирующего компонента в реализацию действия фабомотизола и бромдигидрохлорфенилбензодиазепина у больных ГТР.

Материалы и методы. Действие препаратов изучалось у 45 пациентов ГТР (F41.1), средний возраст 36,8 ± 10,9 года. Фабомотизол 30 мг/сутки получали 28 пациентов и бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 2 мг/сутки — 17 в течение 14 дней. Использовались: шкала оценки выраженности симптоматики, компьютеризованная методика оценки психофизиологического состояния «Капитан Немо», методика субъективной оценки (СО) действия препаратов и шкала общего клинического впечатления.

Результаты и их обсуждение. Для изучения вклада активирующего компонента в действие препаратов, пациенты были разделены на группы в зависимости от преобладающего клинико-фармакологического эффекта: 28 пациентов с преимущественным транквило-активирующим и 17 — с анксиолитическим/ транквило-седативным действием. Установлено, что наличие активирующего компонента в действии изучаемых анксиолитиков ассоциировано с ранней редукцией всей психопатологической симптоматики с уменьшением астении, улучшением активности и настроения и тенденцией к более выраженным анксиолитическим и вегетотропным эффектам к 14 дню терапии. Реализующийся активирующий компонент в действии фабомотизола сопровождался укорочением времени простой зрительно-моторной реакции, улучшением внимания и точности в реакциях на движущийся объект и практически полной редукцией когнитивных нарушений к 14 дню терапии по сравнению с пациентами, у которых проявлялось только анксиолитическое действие. При реализации транквило-активирующего действия при применении бромдигидрохлорфенилбензодиазепина отмечалось улучшение краткосрочной зрительной памяти, а при транквило-седативного — устойчивости внимания, точности в реакции выбора и на движущийся объект. Исследование СО действия анксиолитиков показало, что наличие активирующего компонента сопровождалось высокой оценкой пациентами их действия, лучшей переносимостью и желанием продолжить прием. Установлены существенные различия эффективности применения анксиолитиков в зависимости от преобладающего компонента в действии препарата. У больных с транквило-активирующим действием фабомотизола отмечалось более выраженное общее улучшение с 7 дня терапии с преобладанием большого и очень большого улучшения у 53 % пациентов, по сравнению с 27 %, у которых выявлялось только анксиолитическое действие ($\chi^2 = 11{,}4$, $p < 0{,}01$), а к 14 дню — у 71 % пациентов, по сравнению с 45 % ($\chi^2 = 7{,}8$, $p < 0{,}05$). У больных с преобладанием транквило-активирующего действия бромдигидрохлорфенилбензодиазепина с 7 дня терапии получены высокие показатели общего улучшения ($\chi^2 = 7{,}8$, $p < 0{,}05$), терапевтического эффекта ($\chi^2 = 16{,}0$, $p < 0{,}001$) и отсутствие или существенная незначимость побочных эффектов (ПЭ) ($\chi^2 = 11{,}3$; $\chi^2 = 15{,}0$, $p < 0{,}001$), по сравнению с больными, у которых отмечалось транквило-седативное действие препарата, при котором ПЭ имели существенное влияние на состояние больных или превосходили терапевтический эффект.

Выводы. Наличие активирующего компонента в действии анксиолитиков ассоциируется с более выраженной позитивной динамикой всей психопатологической симптоматики и когнитивных нарушений при применении фабомотизола, отсутствием побочных эффектов, позитивной субъективной оценкой больными и высокой терапевтической эффективностью.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-105a

Производственная площадка как неотъемлемая часть реализации концепции Качество путем разработки (Quality by Design)

Минаев С. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» г. Москва, e-mail: 2minaev@gmail.com

Актуальность. В настоящее время реализация концепции «качество путём разработки» (*Quality-by-Design, QbD*), является одной из основных задач фармацевтической разработки оригинальных, и воспроизведённых лекарственных средств. Данная концепция в отличии от концепции «качество посредством тестирования» (*Quality-by-Testing, QbT*) подразумевает контроль критических параметров качества и критических параметров процесса на всём протяжении жизненного цикла лекарственного препарата от разработки фармацевтической субстанции, выбора лекарственной формы, подбора вспомогательных веществ и первичной упаковки до выпуска ЛП в серийном производстве. И ключевым звеном при реализации данной концепции является трансфер и масштабирование технологии получения разработанной лекарственной формы из лаборатории разработчика на производственную площадку. Данные процессы представляет собой осуществление единой задачи наработки лекарственной формы на клинические исследования и адаптации технологических процессов, на промышленное оборудование и другие особенности, связанные с увеличением загрузок, изменением внешних условий и конструктивных особенностей аппаратов.

Цель. Проведение анализа соответствия производственной площадки ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» и оборудования для осуществления трансфера и масштабирования технологии лекарственных форм.

Материалы и методы. Исследуемое оборудование — универсальный двигательный привод UAM, Pharmag, Германия; миксер с лемешными лопастями PSM-8 Pharmag, Германия; лабораторный гранулятор с функцией просеивания WG-30; двухконусный смеситель DCM-6 Pharmag, Германия; шкаф сушильный FD 115 и ED 720 Binder, Германия; однопуансонный таблеточный пресс ERWEKA EP, Германия; лопастной гранулятор Evio M, ФармТехнолоджис, Россия, Калибратор Evio C, ФармТехнолоджис, Россия; Смеситель бинов, Evio M, ФармТехнолоджис, Россия; Роторный таблеточный пресс GZP 8, Etorch, Китай.

Результаты и их обсуждение. При передаче технологии во время разработки состава и технологии необходимо учитывать критические параметры каждой операции, особенности оборудования и вспомогательных веществ на ранних этапах разработки состава и технологии, для обеспечения успешного масштабирования. В частности, в лаборатории готовых лекарственных форм и на производственной площадке ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» есть соответствие между такими единицами производственного оборудования как лопастные смесители, аппаратами для калибровки, в частности для лопастных смесителей, возможно использовать простые методы математического моделирования через безразмерную величину числа Фруда, для определения необходимой скорости вращения лопастей и необходимого времени перемешивания при масштабировании процесса. Для трансфера технологии опудривания необходимы более сложные расчеты учитывающие геометрическую форму гравитационных смесителей, поскольку течение таблеточной массы во время перемешивания будут отличаться. В V-образном смесителе происходит разделение потока на две части и последующее объединение таблеточном массы, а в двухконусном смесителе разделения потока не происходит. Различие в оборудовании для таблетирования заключается в принципе действия, аппарат находящийся в лаборатории ударного типа и основное воздействие на таблеточную массу происходит в верней части, в данном роторном таблеточном прессе две зоны воздействия для формировани таблетки, вследствие чего таблетка получается более уплотненной и меньше вероятности возникновения отслаивания верхней части таблетки («кеппинг»).

Вывод. В результате сравнительного анализа лабораторного и производственного оборудования можно сделать заключение о соответствии его типов задачам постепенного трансфера технологии и масштабирования объемов наработки не более чем в 10 раз.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-106

Новое в фармакологии цереброваскулярных расстройств и мигрени

Мирзоян Р. С., Ганьшина Т. С., Гнездилова А. В., Курза Е. В., Курдюмов И. Н., Масленников Д. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: cerebropharm@mail.ru

Актуальность. Важность проблемы фармакологии сосудистой патологии головного мозга и мигрени обусловлена широкой распространенностью этих заболеваний, а также высокой смертностью (инсульт) и инвалидностью (инсульт, мигрень). Успешную фармакотерапию указанных заболеваний во многом определяют: уровень современных представлений о регуляции тонуса мозговых сосудов; сведения о патогенезе указанных расстройств; знания особенностей фармакологических воздействий в условиях, приближенных к этим патологическим состояниям.

Цель. Изучение механизма действия известных и создание новых препаратов для лечения пациентов с цереброваскулярными расстройствами и мигренью, основанных на новых трансляционных и приближенных к клинике методологических и методических принципах.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на наркотизированных нелинейных крысах-самцах. Локальный и регионарный мозговой кровоток регистрировали с помощью лазерного допплеровского флоуметра ALF-21 и ультразвукового флоуметра T106 фирмы «Transonic System Inc.» (США) с одновременной регистрацией артериального давления. Запись производили на полиграфе фирмы «BIOPAK» (США), соединенным с персональным компьютером.

Результаты и их обсуждение. Получили дальнейшее развитие исследования, посвященные цереброваскулярной фармакологии в условиях трансляционных экспериментальных моделей. Показано, что пикамилон и эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она увеличивают мозговое кровообращение в условиях сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. Совместно с лабораторией радиоизотопных методов исследования выявлена способность указанных средств восстанавливать нарушенные в условиях ишемии головного мозга кровоснабжение мозга и когнитивные функции. Впервые предложена модель сочетанной цереброваскулярной патологии с последовательным применением ишемического и геморрагического поражений мозга, которая более близка к наблюдаемой в клинике геморрагической трансформации ишемического инсульта, чем используемые модели. Установлено, что афобазол устраняет генерализованный спазм сосудов мозга, наблюдаемый в условиях этой сочетанной патологии. Обнаружены особенности цереброваскулярных эффектов интезированных в ИБХ РАН эндогенного нейропротектора — N-арахидоноил-ГАМК и конъюгата ГАМК с простагландином E2, а также их новых изобутиловых эфиров на различных моделях сосудистой патологии головного мозга. Согласно разработанной нами методологии скрининга противомигреневых средств с Л. М. Косточкой выявлено новое производное пиперидина — ЛК-1033, которое ослабляет спазмы сосудов мозга, вызванные серотонином. Комбинация, содержащая ЛК-1033 и пикамилон, проявляет и антисеротониновую цереброваскулярную активность, и противоишемическое действие.

Выводы. 1. Предложена новая модель сочетанной цереброваскулярной патологии с последовательным применением ишемического и геморрагического поражений мозга для изучения фармакологии геморрагической трансформации ишемического инсульта, а также продемонстрирована эффективность афобазола в этих условиях.

2. Предлагаются два потенциальных лекарственных средства:

1. Эфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она с избирательной цереброваскулярной активностью и антиаритмическим действием.

2. Противомигреневая комбинация (ЛК-1033 и пикамилона), обладающая и антисеротониновой активностью, и противоишемическим эффектом.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-106a

К механизму кардиопротективного действия фабомотизола при алкогольной кардиомиопатии у крыс

Мирошкина И. А.[1], Сорокина А. В.[1], Столярук В. Н.[1], Кожевникова Л. М.[2], Цорин И. Б.[1], Колик Л. Г.[1], Крыжановский С. А.[1]

[1]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: irina.miroshkina81@mail.ru*
[2]*ФГБНУ «НИИОПП», г. Москва, e-mail: lubovmih@yandex.ru*

Актуальность. Алкогольная кардиомиопатия (АКМП) представляет собой одну из клинических форм дилатационных кардиомиопатий. Смертность от АКМП превышает летальность пациентов с хроническим алкоголизмом от болезней органов пищеварения, включая цирроз печени. Поскольку у пациентов с АКМП крайне высок риск внезапной сердечной смерти, поиск оригинальных лекарственных средств, не только понижающих тяжесть течения дилатационной кардиомиопатии, но и обладающих антиаритмической активностью, представляется актуальной задачей.

Цель. Морфологическая характеристика особенностей действия и оценка молекулярных и электрофизиологических механизмов кардиопротективного действия фабомотизола (афобазола) в условиях АКМП.

Материалы и методы. Опыты проводили на разработанной нами трансляционной модели АКМП, которая формируется через 24 недели принудительной алкоголизации крыс 10 % раствором этанола. Животные были рандомизированы на 4 группы: 1 — интактные (n = 14), 2 — алкоголизированный контроль (n = 15), 3 — АКМП + фабомотизол (n = 14) и 4 — АКМП + триметазидин (n = 14). Через 24 нед. алкоголизации у крыс со сформировавшейся АКМП алкоголизацию прекращали и начинали курсовую терапию фабомотизолом (15 мг/кг/сут., в/б, ежедневно, в течение 28 дней). В качестве препарата сравнения использовали p-Fox ингибитор триметазидин (30 мг/кг/сут.), который вводили по аналогичной схеме.

Результаты и их обсуждение. Согласно данным морфометрических измерений, фабомотизол и триметазидин значимо уменьшают степень дилатации желудочков сердца, т.е. инициируют обратное ремоделирование миокарда. Так, площадь полости левого (ЛЖ) и правого желудочков сердца (5,48 ± 1,76 мм^2 и 3,35 ± 0,45 мм^2 соответственно) у крыс, получавших фабомотизол (n = 7), статистически значимо меньше ($p \leq 0{,}05$), чем в контроле у крыс с АКМП (11,58 ± 1,76 мм^2 и 5,18 ± 0,59 мм^2 соответственно, n = 6). Близкие результаты получены у крыс, получавших триметазидин (n = 8). Микроскопический анализ строения тканей ЛЖ свидетельствует о том, что признаки нарушения реологии крови, полиморфизма кардиомиоцитов (КМ) и жировой дистрофии миокарда у леченных крыс менее выражены, чем в контроле у крыс с АКМП. Показано, что порог электрической фибрилляции сердца у контрольных (n = 7) животных с АКМП значимо ($p \leq 0{,}05$) ниже, чем у интактных (n = 6). У крыс, получавших фабомотизол (n = 6), этот показатель не отличался от такового у интактной группы (n = 6), что свидетельствует о том, препарат восстанавливает электрическую стабильность КМ. Триметазидин подобного эффекта не проявлял. При изучении механизмов антиаритмической активности фабомотизола с помощью молекулярных исследований показано, что в миокарде ЛЖ крыс с АКМП (n = 8), по сравнению с интактными (n = 8), значимо ($p < 0{,}05$) увеличена экспрессия генов таких белков аритмогенного каскада как инозитол-трифосфатные рецепторы 2-типа, рианодиновые рецепторы 2-типа, а также регуляторных белков Epac1, Epac2 и кальмодулина. В группе, получавшей фабомотизол (n = 8), значимо ($p < 0{,}05$) снижена, практически до показателя у интактных крыс, экспрессия генов для указанных рецепторов и белков, с чем может быть связано антиаритмическое действие препарата.

Выводы. Фабомотизол в условиях АКМП у крыс, как и триметазидин, способствует обратному ремоделированию сердца, уменьшению жировой дистрофии миокарда и полиморфизма КМ, а также, в отличие от триметазидина, повышает электрическую стабильность миокарда, что может быть связано со способностью препарата подавлять аномальную экспрессию белков аритмогенного каскада.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-107

Морфологические особенности и молекулярные механизмы кардиопротективного действия фабомотизола при ишемическом повреждении миокарда у крыс

Мирошкина И. А.[1], Сорокина А. В.[1], Кожевникова Л. М.[2], Цорин И. Б.[1], Крыжановский С. А.[1]

[1]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: irina.miroshkina81@mail.ru*
[2]*ФГБНУ «НИИОПП», г. Москва, e-mail: lubovmih@yandex.ru*

Актуальность. По данным Минздрава России, среди всех причин смертности болезни системы кровообращения занимают лидирующее положение. Естественно, что поиск новых кардиотропных лекарственных средств или расширение показаний к применению препаратов, уже используемых в клинике по другим показаниям, представляется актуальной задачей. В этом плане интерес представляет отечественный анксиолитик фабомотизол, который помимо анксиолитической проявляет и кардиопротективную активность.

Цель. Изучение морфологических особенностей и молекулярных механизмов кардиопротективного действия фабомотизола (афобазола) в условиях постинфарктной хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материалы и методы. Опыты проводили на разработанной нами трансляционной модели ХСН у крыс, которая формируется приблизительно через 90 дней после воспроизведения переднего трансмурального инфаркта миокарда (ИМ). Крыс рандомизировали на 3 группы: 1 — ложнооперированные (n = 8), 2 — контроль ХСН (n = 9) и 3– ХСН + фабомотизол (n = 8). Фабомотизол (15 мг/кг/сут., в/б) вводили ежедневно, начиная с 90-х суток от момента перевязки коронарной артерии, в течение 28 дней. Крысы контрольной группы, а также ложнооперированные, по аналогичной схеме получали эквивалентный объем изотонического раствора натрия хлорида. По окончании эксперимента проводили эвтаназию; образцы тканей после фиксации в 10 % формалине и после стандартной проводки заливали в парафиновые блоки; гистологические срезы микроскопировали в проходящем свете. Методом ПЦР в реальном времени определяли уровень экспрессии мРНК генов для ангиотензиновых (AT1A-R), вазопрессиновых (V1A-R) и сигма-1 (σ1-R) рецепторов, а также регуляторного белка Epac2.

Результаты и их обсуждение. Как следует из результатов морфометрических исследований, у крыс, получавших фабомотизол, площадь полости левого желудочка (ЛЖ) статистически значимо (p < 0,05) меньше, чем в контроле с ХСН, соответственно 25,31 ± 1,59 % и 32,54 ± 1,71 % от площади ЛЖ. Толщина передней стенки ЛЖ и площадь миокарда у крыс, получавших фабомотизол, значимо больше, чем в контроле с ХСН (p < 0,05). Микроскопический анализ строения тканей свидетельствует о том, что в периинфарктной зоне миокарда крыс, получавших фабомотизол, по сравнению с контролем ХСН менее выражены волнообразная деформация и фрагментация кардиомиоцитов. Важно, что у крыс, получавших фабомотизол, в печени и легких менее выражены морфологические признаки венозного застоя, чем в контрольной группе. При проведении молекулярных исследований методом ПЦР показано, что у крыс с ХСН в миокарде ЛЖ, по сравнению с ложнооперированными, значимо (p < 0,05) увеличена экспрессия генов AT1A-R, V1A-R и Epac2 — соответственно на 41 %, 33 %, и 25 %, т.е рецепторов и белков, ответственных за активацию ключевых патологических каскадов, принимающих участие в инициации ХСН. На фоне терапии фабомотизолом происходит значимое (p < 0,05) уменьшение уровня экспрессии генов для AT1A-R, V1A-R и Epac2, тогда как экспрессия генов σ1-R значимо возрастает.

Выводы. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что курсовая терапия фабомотизолом, начатая у животных со сформировавшейся ХСН, способствует улучшению структуры кардиомиоцитов и обратному ремоделированию левого желудочка сердца, что, возможно, связано с подавлением препаратом аномальной экспрессии ключевых рецепторов и белков, ответственных за формирование ХСН, и значимому увеличению экспрессии σ1-R, которые рассматривают как универсальный «ремонтный» комплекс клетки.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-107a

К механизму действия селективного ингибитора матриксной металлопротеиназы 2 типа 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-L-пролина

Мирошкина И. А., Григоркевич О. С., Цорин И. Б., Сорокина А. В., Мокров Г. В., Крыжановский С. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: irina.miroshkina81@mail.ru

Актуальность. Согласно современным представлениям, матриксная металлопротеиназа 2-го типа — ММП-2 (син. желатиназа А) играет одну из основных ролей в инициации постинфарктного ремоделирования миокарда, путем в том числе развития воспалительных реакций и последующего фиброза. Ранее в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова на основе структур известных ингибиторов ММП-2 было сконструировано и синтезировано соединение 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-L-пролин (шифр АЛ-828). В экспериментах *in vivo*, воспроизводящих острый инфаркт миокарда (ОИМ), было показано, что способность соединения АЛ-828 значимо уменьшать степень постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца связана с его ингибирующим влиянием в отношении ММП-2.

Цель. Изучение влияния курсовой терапии соединением АЛ-828 на морфологическую картину сердца крыс с ОИМ.

Материалы и методы. Опыты проводили на беспородных крысах-самцах массой 160 – 180 г. ОИМ воспроизводили по методу A. Selye (Selye A. I. et al., 1960). Животные были рандомизированы на 4 группы: 1 — ложнооперированные (n = 8), 2 — контроль ОИМ (n = 7), 3 — ОИМ + соединение АЛ-828 (n = 6) и 4 — ОИМ+ доксициклин (n = 6). Соединение АЛ-828 вводили крысам *per os* 1 раз в сутки за 3 дня до инфаркта миокарда (ИМ) и с 1-го по 7-й день после ИМ в дозе 30 мг/кг. Эталонный ингибитор ММП-2 доксициклин (40 мг/кг) вводили по аналогичной схеме. По окончании эксперимента проводили эвтаназию и патологоанатомическое вскрытие животных. Образцы сердец после фиксации в 10 % формалине и стандартной проводки заливали в парафиновые блоки. Гистологические препараты сердец окрашивали галлоцианин-эозином и по способу Ван-Гизона, микроскопировали в проходящем свете, морфометрические измерения производили на поперечном срединном срезе сердца.

Результаты и их обсуждение. Согласно данным морфометрических измерений, у животных, получавших соединение АЛ-828, площадь инфаркта, по сравнению с контролем, статистически значимо (p < 0,0001) меньше — 3,84 ± 0,44 мм^2 и 8,16 ± 0,55 мм^2 соответственно. Доксициклин также статистически значимо (p < 0,0001) по сравнению с контролем уменьшал площадь инфаркта — 4,30 ± 0,36 мм^2 и 8,16 ± 0,55 мм^2, соответственно. Различие между 3 и 4 группами животных не значимо (p > 0,05). При микроскопическом исследовании в зоне некроза у крыс контрольной группы с ОИМ выявлено реактивное воспаление с инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами, в поле зрения визуализировалось большое количество волокон соединительной ткани, окрашенных пикрофуксином в малиновый цвет. У животных, получавших препараты, степень выраженности воспалительной инфильтрации и соединительнотканных элементов в зоне некроза была значительно меньше, чем в контроле. Есть все основания полагать, что выявленная целевая активность соединения АЛ-828 связана с его способностью блокировать активность ММП-2.

Выводы. Согласно результатам исследований, выполненных на модели ОИМ у крыс, курсовая терапия соединением АЛ-828 способствует значительному уменьшению площади инфаркта миокарда, выраженности воспалительной инфильтрации, количества соединительнотканных элементов. По своей кардиопротективной активности соединение АЛ-828, как минимум, не уступает эталонному препарату доксициклину.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-108

Влияние природных остеопротекторов на показатели кальциевого гомеостаза и липидного спектра у женщин с артериальной гипертензией репродуктивного возраста и в период менопаузы

Моисеева И. Я., Панина Е. С., Родина О. П., Елистратов Д. Г.

ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, г. Пенза, e-mail: panina.es@mail.ru

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — одна из главных причин смертности у женщин старше 45 лет. Уменьшение количества эстрогенов у женщин среднего возраста приводит к нарушению липидного и углеводного обменов, повышению вязкости крови, фосфорно-кальциевому и электролитному дисбалансам. Данные изменения увеличивают риск развития ССЗ, метаболического синдрома и остеопороза. В связи с этим в качестве перспективного направления ранней длительной профилактики у женщин, наряду с базовой терапией, могут выступать фитопрепараты и лекарственные средства на основе натуральных продуктов.

Цель. Оценить влияние природных остеопротекторов на показатели кальциевого гомеостаза и липидного спектра у женщин с артериальной гипертензией (АГ) репродуктивного возраста и в период менопаузы.

Материалы и методы. В исследование было включено 95 женщин с подтвержденным диагнозом АГ 1 – 2 степени и низким сердечно-сосудистым риском. Первую группу составили 40 пациенток репродуктивного возраста (18 – 45 лет), вторую — 45 женщин в периоде менопаузы (46 – 65 лет). В каждой группе выделены две подгруппы: получающие стандартную антигипертензивную терапию (АГТ) — фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина и АГТ в комбинации с «Остео-Вит D3» (АГТ/О). Длительность наблюдения за пациентками составила 12 месяцев. Лабораторные методы обследования включали анализ показателей липидного спектра и фосфорно-кальциевого обмена. Статистическая обработка и анализ полученных при исследовании данных выполнена с помощью программы StatSoftStatistica 10.

Результаты и их обсуждение. На фоне стандартной АГТ у женщин в периоде менопаузы отмечалось снижение уровня общего холестерина (ОХ) (5,876 ± 0,706 против 6,098 ± 0,743, $p = 0{,}000313$), в отношении других показателей липидного спектра статистически значимых отличий не выявлено. У женщин репродуктивного возраста в подгруппе АГТ/О отмечалось снижение ОХС (5,43 ± 0,617 против 5,615 ± 0,663, $p = 0{,}027438$), ЛПНП (3,301 ± 0,648 против 3,494 ± 0,652, $p = 0{,}032049$) и ТГ (1,282 ± 0,368 против 1,534 ± 0,456, $p = 0{,}000102$). В отношении ЛПВП статистически значимой динамики у пациенток репродуктивного возраста не выявлено. В подгруппе женщин старше 45 лет на фоне АГТ/О отмечается положительная динамика в отношении всех показателей липидного спектра: снижение ОХС (5,724 ± 0,704 против 5,878 ± 0,754, $p < 0{,}001$), ЛПНП (3,408 ± 0,626 против 3,524 ± 0,696, $p < 0{,}05$), ТГ (1,234 ± 0,21 против 1,478 ± 0,341, $p < 0{,}001$), повышение ЛПВП (1,282 ± 0,08 против 1,241 ± 0,1, $p < 0{,}001$). На фоне стандартной АГТ у женщин в репродуктивном периоде выявлено снижение общего кальция (2,197 ± 0,066 против 2,303 ± 0,151, $p < 0{,}05$), остальные показатели без статистически значимой динамики. В подгруппе АГТ/О у женщин репродуктивного возраста отмечается снижение общего кальция (2,151 ± 0,182 против 2,269 ± 0,241, $p < 0{,}001$) и щелочной фосфатазы (81,92 ± 9,233 против 83,64 ± 11,09, $p < 0{,}05$), повышение магния (0,829 ± 0,092 против 0,776 ± 0,099, $p < 0{,}001$) и витамина Д (29,64 ± 7,986 против 25,56 ± 7,523, $p < 0{,}001$). В подгруппе женщин старше 45 лет АГТ/О прослеживается аналогичная динамика в отношении витамина Д (21,88 ± 5,349 против 17,64 ± 5,634, $p < 0{,}001$) и магния (0,83 ± 0,085 против 0,763 ± 0,106, $p < 0{,}001$), однако отмечается снижение уровня кальция (2,279 ± 0,15 против 2,108 ± 0,121, $p < 0{,}001$), увеличение ЩФ (67,08 ± 6,892 против 63,96 ± 7,667, $p < 0{,}001$).

Выводы. «Остео-Вит D3» продемонстрировал положительное влияние на показатели липидного спектра и фосфорно-кальциевого обмена у женщин с АГ и может быть рекомендован для ранней профилактики ССЗ и остеопороза у женщин в молодом возрасте и в лечении менопаузального симптомокомплекса.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-108a

Мишень-ориентированный подход к дизайну новых потенциальных нейропсихотропных и кардиотропных средств

Мокров Г. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: g.mokrov@gmail.com

Актуальность. Заболевания центральной нервной системы (ЦНС) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее распространенными в мире. Связанный с болезнями этого типа экономический ущерб превосходит ежегодно триллион долларов. Пандемия COVID-19 внесла существенный дополнительный вклад в распространенность и тяжесть течения как ЦНС, так и ССЗ. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова развивается мишень-ориентированный подход к поиску новых потенциальных нейропсихотропных и кардиотропных средств с использованием новых терапевтических мишеней.

Целью работы является конструирование и синтез соединений с потенциальными нейропсихотропными и кардиотропными свойствами с моно- или мультитаргетным механизмом действия на базе структурных сведений о перспективных биологических мишенях и их лигандов.

Материалы и методы. В качестве молекулярных мишеней для конструирования соединений с потенциальной нейропсихотропной активностью были использованы транслокаторный белок TSPO 18 кДа и σ1 рецептор. Для дизайна потенциальных кардиотропных средств использовались матриксные металлопротеиназы ММП-2 и ММП-9, ионные каналы сердца, рианодиновые рецепторы RyR2. Молекулярный докинг и фармакофорное моделирование осуществлялось с использованием пакета программ от Schrqdinger. Отобранные по результатам *in silico* анализа вещества были получены методами классического органического синтеза. *In vitro* анализ аффинности новых веществ проводился радиолигандым методом, флуориметрическим методом, методом пэтч-кламп. Анксиолитическую, антидепрессивную и ноотропную активности оценивали с использованием батареи поведенческих методик на грызунах. Антиаритмическую и антиишемическую активность определяли в соответствующих моделях у крыс. Оценку показателей ремоделирования миокарда производили с использованием эхокардиографии.

Результаты и их обсуждение. С использованием метода молекулярного докинга, а также фармакофорного моделирования в ряду ароматических и гетероароматических соединений были сконструированы потенциальные лиганды TSPO, σ1-рецептора, ММП-2/ММП-9, мультитаргетные блокаторы ионных каналов сердца и блокаторы RyR2. С использованием *in vitro* методов определены характеристики взаимодействия новых веществ с их предполагаемыми биомишенями. При помощи *in vivo* скрининговых методов оценены биологические свойства соединений и определены связи «структура-активность». В ряде подгрупп выявлены соединения-лидеры, отобранные для расширенного изучения. Среди лигандов TSPO отобран быстрый и безопасный анксиолитик ГМЛ-1, свободный от спектра побочных эффектов бензодиазепинов, и безопасный антидепрессант ГМЛ-3. В ряду мультитаргетных кардиопротекторов было найдено соединение АЛМ-802, сочетающее антиаритмическое и антиишемическое действие, эффективное в моделях хронической сердечной недостаточности и алкогольной кардиомиопатии. В группе ингибиторов ММП-2 и ММП-9 найдено соединение АЛ-828, эффективно предотвращающий постинфарктное ремоделирование миокарда.

Выводы. Показана эффективность мишень-ориентированного подхода к дизайну новых потенциальных нейропсихотропных и кардиотропных средств с использованием фармакологически-значимых биомишеней. Выявлены соединения-лидеры с анксиолитическими, антидепрессивными, антиаритмическими и кардиопротекторными свойствами, перспективные для дальнейшего развития в качестве лекарственных средств.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-109

Дизайн, синтез и фармакологическое изучение мультитаргетных биароматических кардиопротекторов

Мокров Г. В., Барчуков В. В., Крыжановский С. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: g.mokrov@gmail.com

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. По данным ВОЗ в 2019 году от ССЗ умерло примерно 17,9 миллиона человек, что составляет 32 % во всеобщей структуре летальности. Один из современных подходов к разработке эффективных и безопасных кардиопротекторных средств заключается в том, что такие препараты должны иметь мультитаргетный механизм действия. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова развивается концепция создания мультитаргетных кардиопротекторных средств на базе фармакофорной модели, включающей два ароматических ядра, связанных линейным линкером.

Целью работы являлось конструирование и синтез соединений с потенциальными кардиопротекторными свойствами и мультитаргетным механизмом действия на базе биароматического фармакофора. Также одной из ключевых задач работы являлось выявление новых молекул с широким спектром кардиопротекторных свойств и благоприятным профилем безопасности, перспективных для последующего развития в качестве средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. Сконструированные производные алкоксифенилазаалканов были синтезированы из алкоксизамещенных бензальдегидов и алифатических ди- и триаминов. Полулетальные дозы оценивались у беспородных мышей при внутрибрюшинном введении. Для оценки антиишемической активности использовалась модель изопротереноловой ишемии на крысах, а для выявления антиаритмической активности использовались аконитиновая, хлоридкальциевая и реперфузионная модели аритмий и модель электрической фибрилляции желудочков сердца.

Результаты и их обсуждение. С использованием фармакофорной модели биароматических кардиопротекторов нами была сконструирована группа алкоксифенилазаалканов. В качестве линкера, связывающего ароматические группы, использовалась триазаалкановая цепь с длиной в 10 – 12 связей линейного строения или содержащую один циклический фрагмент или диазаалкановая линейная цепь длиной в 8 – 12 связей, в некоторых случая содержащая дополнительный гетероатом. Анализ скрининговых исследований кардиотропных свойств новых соединений позволил выявить ряд закономерностей во взаимосвязи «структура-активность», среди которых ключевыми были следующие: наиболее активными были молекулы с линейным линкером и 2,3,4-триметоксифенильными ароматическими группами. Наибольшую антиишемическую и антиаритмическую активность во всех моделях проявляло соединение-лидер АЛМ-802 (тригидрохлорид N^1-(2,3,4-триметоксибензил)-N^2–{2-[(2, 3, 4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина; 1 – 2 мг/кг, в/в), которое было отобрано для расширенных доклинических исследований. При исследовании механизма действия АЛМ-802 установлено, что он блокирует как натриевый, так и калиевый ток, а также является блокатором рианодиновых (RyR2) рецепторов. Относительно низкая острая токсичность (LD_{50} = 119 мг/кг, мыши, в/б) и положительные фармакокинетические характеристики АЛМ-802 свидетельствуют о перспективах развития данного препарата в качестве нового кардиопротекторного средства.

Выводы. С использованием фармакофорной модели биароматических кардиопротекторов сконструирована и синтезирована группа алкоксифенилазаалканов. Наибольшую антиаритмическую и антиишемическую активность продемонстрировали соединения с линейным линкером и 2,3,4-триметоксифенильными группами. В качестве соединения-лидера было отобрано АЛМ-802, которое в дозах 1 – 2 мг/кг (в/в) было активно во всех использованных моделях. Для него подтвержден мультитаргетный механизм действия и показан благоприятный фармакокинетический профиль.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-109a

Разработка, регистрация и производство отечественных терапевтических средств для лечения генетических заболеваний

Мурашев А. Н.

Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, г. Пущино, e-mail: murashev@bibch.ru

Стоимость курса лечения генетических заболеваний составляет от нескольких млн до более 100 млн рублей, и является не подъемной для большинства россиян. Для решения этой проблемы был создан Фонд «Круг добра» для поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) генетическими заболеваниями. Фонд тратит миллиарды рублей на закупку терапевтических средств для лечения генетических заболеваний у зарубежных производителей.

Лечение россиян с генетическими заболеваниями полностью зависит от зарубежных разработчиков и производителей, при этом потребности россиян вообще не учитываются, более того российских детей не всегда включают в международные клинические исследования. Для россиян путь долгожданного лекарственного средства может быть довольно долгим, и дети могут просто не дождаться его. Ликвидировать эту зависимость от зарубежных компаний и сократить сроки от разработки лекарственного средства до его применения можно только при условии, если, в России будут созданы условия, которые позволят разрабатывать, регистрировать и производить отечественные генотерапевтические лекарственные средства.

В России 90 % диагнозов наследственной патологии ставятся в Медико-генетическом научном центре имени академика Н. П. Бочкова. В этом центре также проводятся исследования по изучению патогенеза наследственных болезней. В Институте биологии гена организована Лаборатория моделирования и терапии наследственных заболеваний. В Научном центре Трансляционной медицины Научно-технологического университета «Сириус» разработана специальная программа «Генная терапия». Таким образом, не углубляясь в детали научных разработок по созданию генотерапевтических средств, можно утверждать, что Россия располагает мощным научным потенциалом в области разработки технологий для генной терапии.

Следующим шагом по созданию генотерапевтических средств является выполнение неклинических (доклинических) исследований. На этом этапе у российских разработчиков лекарственных средств возникают проблемы. К сожалению, в настоящее время в России нет ни одного испытательного центра, который выполнял бы неклинические исследования по международному стандарту GLP в объеме, необходимом для подготовки регистрационных досье. Российские разработчики вынуждены выполнять неклинические исследования в зарубежных испытательных центрах.

Другой проблемой, с которой сталкиваются российские разработчики лекарственных средств, является то, что для проведения клинических исследований требуется определенное количество потенциального лекарственного средства, полученного на производстве с использованием опытно-промышленного регламента по стандарту GMP. Большинство российских разработчиков вынуждены решать эту проблему за рубежом.

Чтобы российские разработчики лекарственных средств получили независимость от зарубежных испытательных центров, выполняющих неклинические исследования по стандарту GLP, и от производств, способных выпускать мелкие серии по GMP, в России необходимо создать научно-производственную инфраструктуру, которая объединит функции испытательного центра, выполняющего неклинические исследования по международному стандарту GLP в объеме, который необходим для получения разрешения на проведение клинических исследований и регистрации, и опытного мелкосерийного фармацевтического производства, которое будет работать по стандарту GMP. Целью данной научно-производственной инфраструктуры будет устранение разрыва во времени и пространстве между научной разработкой лекарственных средств и их клиническим применением.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-110

Терапевтический лекарственный мониторинг при артериальной гипертензии

Мыльников П. Ю., Селезнев С. В., Щулькин А. В., Якушева Е. Н., Никулина Н. Н.

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

Актуальность. В настоящее время одним из наиболее распространённых заболеваний является артериальная гипертензия (АГ), причем наблюдается тенденция к росту заболеваемости АГ. Несмотря на сложившийся доказательный и системный подход к лечению и профилактике данной патологии, далеко не всегда удаётся достичь целевых показателей артериального давления (АД). Одной из возможных причин неэффективности лечения АГ рассматривается неудовлетворительная комплаентность пациентов схеме лечения, либо низкий уровень биодоступности применяемых антигипертензивных препаратов (АГП), поскольку современные научные данные свидетельствуют о наличии корреляции концентрации препаратов в плазме крови пациентов с их фармакологическим эффектом. В практическую медицину в настоящее время активно внедряется использование терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), который базируется на анализе концентрации лекарственных препаратов в плазме крови пациентов для подбора более точного режима дозирования и увеличения предсказуемости фармакологических эффектов.

Цель исследования — оценить концентрацию АГП (лизиноприла, амлодипина, индапамида и валсартана) в плазме крови пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ.

Материалы и методы. На базе Рязанского областного клинического кардиологического диспансера было проведено клиническое, одномоментное, контролируемое исследование на 46 пациентах с АГ, проходивших стационарное лечение. Исследование было одобрено ЛЭК РязГМУ. По результатам суточного мониторинга АД пациентов рандомизировали на 2 группы: в первую группу включили 27 пациентов, у которых АД составило менее 130/90 мм.рт.ст., во вторую — 19 пациентов с АД более 140/90 мм.рт.ст. После распределения у пациентов обеих групп забирали венозную кровь утром натощак и через 2 ч после приёма АГП с целью определения концентрации в плазме крови лизиноприла, амлодипина, индапамида и валсартана методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием на хроматографической системе UltiMate 3000 с масс-спектрометрическим детектором TSQ Fortis. Полученные результаты в дальнейшем подвергали надлежащей статистической обработке с помощью программ StatSoft Statistica 13.0 и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24.

Результаты и их обсуждение. В группе пациентов с неконтролируемой АГ было отмечено достоверно больше мужчин (12 из 19, $p = 0.016$). По показателям возраста, коморбидности, индексу массы тела (ИМТ), значимым лабораторным показателям и дозам АГП статистически значимых различий не выявлено. Медианы равновесных концентраций индапамида, валсартана и амлодипина до приёма АГП, статистически значимо не различались между группами пациентов, а для лизиноприла также и через 2 ч после приёма АГП. Прирост концентраций лизиноприла, амлодипина и валсартана в плазме крови пациентов между сравниваемыми группами достоверно не отличался.

Выводы. Фармакокинетика АГП (лизиноприла, амлодипина, индапамида и валсартана) не играет существенной роли в развитии резистентности АГ к фармакотерапии.

Работа поддержана грантом Президента РФ № МД-1310.2022.3

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-110a

Анксиолитическая активность дипептидного миметика 2-й петли BDNF не зависит от его взаимодействия с TrkB-рецепторами

Надорова А. В., Григоревских Е. М., Колик Л. Г.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: av-nadorova@mail.ru

Актуальность. При рассмотрении взаимосвязи между снижением функции BDNF в гиппокампе и повышенной восприимчивостью к эмоционально-стрессовой реакции в пожилом возрасте была выдвинута гипотеза, согласно которой сокращение мозгового нейротрофического фактора (BDNF) вызывает нарушение ГАМК-ергической нейропластичности, а введение экзогенного BDNF может препятствовать формированию тревожного поведения, обусловленного процессом естественного старения (Zhu G. et al. 2019). Димерный дипептидный миметик 2-й петли BDNF гексаметилендиамид бис-(-N-гексаноил-L-серил-L-лизина) (ГТС-201), синтезированный в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», активировал MAPK/ERK сигнальный путь при взаимодействии с TrkB рецептором *in vitro* (Гудашева Т. А. и соавт., 2017) и демонстрировал анксиолитико-подобное действие в опытах *in vivo* у беспородных мышей (Колик Л. Г. и соавт., 2020).

Цель работы — исследование механизма анксиолитической активности ГТС-201 на лабораторных животных с помощью фармакологических анализаторов.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на инбредных мышах-самцах линии BALB/c ($n = 140$) с массой тела 18 – 22 г, а также беспородных крысах самцах ($n = 18$) и самках ($n = 26$) с массой тела 500 – 560 г в активной фазе эксперимента. Для определения анксиолитической активности использовали стандартный тест «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ). Субстанцию ГТС-201 (т.пл. 110 – 125 °С с разлож.; $[\alpha]_D^{24,5}$ — 14,9° (с 0,6, MeOH) $\tau = 12{,}00$ мин) растворяли в воде для инъекций и вводили в дозах 0,5 – 5,0 мг/кг, внутрибрюшинно (в/б), за 30 минут до тестирования. В качества референтного препарата использовали диазепам в дозе 2 мг/кг. Животные контрольных групп получали воду для инъекций.

Результаты и обсуждение. У половозрелых беспородных крыс в возрасте 8 мес ГТС-201 при однократном введении в дозе 5,0 мг/кг увеличивал время пребывания и число выходов в открытые рукава ПКЛ с более выраженным эффектом у самок ($p < 0{,}01$, $p < 0{,}01$) по сравнению с самцами ($p < 0{,}05$, $p < 0{,}1$). У мышей линии BALB/c с генетически детерминированной повышенной тревожной реакцией в тесте «открытое поле» ГТС-201 (0,5 — 2,0 мг/кг) проявлял выраженное дозо-зависимое анксиолитическое действие с максимально эффективной дозой 1,0 мг/кг, увеличивая время пребывания в открытых рукавах ПКЛ в 3,4 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0{,}01$), однако, уступая по эффективности диазепаму. Предварительная блокада TrkB-рецепторов с помощью К252а (25 мкг/кг, в/б) не влияла на реализацию анксиолитического действия ГТС-201 (1,0 мг/кг, в/б) у мышей BALB/c в ПКЛ. Селективный ингибитор пострецепторного MAPK/ERK сигнального пути PD-98,059 (2,5 мг/кг, 5 % DMSO, в/б) также не препятствовал развитию анксиолитического действия соединения ГТС-201 (1,0 мг/кг, в/б) у мышей BALB/c. Результаты исследования подтверждают ранее выявленные противотревожные свойства миметика 2-й петли BDNF, во-первых, на генетической модели тревожного поведения, и, во-вторых, у «зрелых» животных другого вида обоих полов. Кроме того, результаты не противоречат данным по фармакокинетике и метаболомному анализу ГТС-201, согласно которому миметик 2-й петли после системного введения в дозе 5,0 мг/кг, попадая в мозг, запускает каскад биохимических реакций, приводящих к повышению концентрации серотонина и дофамина, что сопровождается снижением содержания кортизола в плазме крови у крыс (Markin P. A. et al., 2023).

Выводы. Установленное противотревожное действие миметика 2-й петли BDNF (ГТС-201) не зависит от его взаимодействия с TrkB-рецепторами и активации ERK1/2 пути.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-110b

Низкомолекулярный линейный аналог цикло-L-пролилглицина увеличивает пороги болевой реакции у мышей C57Bl/6 при термической стимуляции

Надорова А. В., Чернякова И. В., Колясникова К. Н., Колик Л. Г.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: av-nadorova@mail.ru

Актуальность. Известно, что ионотропные глутаматные AMPA-рецепторы играют важную роль в проведении болевых стимулов, при этом положительные аллостерические модуляторы AMPA-рецепторов (ампакины) обладают анальгетическим действием. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова сконст-

руирован цикло-L-пролилглицин (ЦПГ), позднее обнаруженный в головном мозге крыс как эндогенное соединение, который оказывает положительное модулирующее действие на AMPA-рецепторы. В продолжение исследований синтезирован линейный замещенный глипролин — этиловый эфир N-фенилацетилглицил-L-пролина (соединение ГЗК-111), который подвергается биотрансформации с образованием ЦПГ и проявляет спектр эффектов, характерный для последнего. Согласно экспериментальным исследованиям J. N. de Souza Ferro et al. (2015), ЦПГ увеличивает порог болевой реакции и обладает противовоспалительным действием, что может быть связано с его положительным модулирующим влиянием на AMPA-рецепторы.

Цель — оценить влияние ГЗК-111 на пороги болевой реакции при термической стимуляции ноцицепторов у мышей C57Bl/6.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на инбредных мышах-самцах линии C57BL/6 (n = 169) с массой тела 20 – 24 г. С помощью анальгезиметра «Ugo Basile» (Италия) регистрировали латентное время реакции (лизание лап или прыжок), что позволяет выявить анальгетические свойства на супраспинальном уровне. До начала опыта отбирали животных на основе базовой реактивности, исключая мышей, остававшихся на нагретой до 55 ± 0,5 °С пластине дольше 10 с. Латентный период в 20 с расценивали как 100 % анальгезию. ЦПГ (т.пл. 204 – 207°С, $[\alpha]_D^{20}$ — 202° (с 1, вода) и ГЗК-111 (т.пл. 111 – 112 °С, $[\alpha]_D^{20}$ — 88° (с 1, метанол) в дозах 0,5 – 4,0 мг/кг, в/б, вводили из расчета 0,1 мл/10 г веса животного и регистрировали латентный период реакции животных через 30, 60 и 120 мин после введения. Для неселективной блокады опиатных рецепторов использовали налтрексон в дозе 10 мг/кг, в/б, за 30 мин до введения ГЗК-111 (2 мг/кг). Животные контрольных групп получали воду для инъекций в эквивалентных объемах. Вторично подкрепляющие свойства изучали в тесте «условно — рефлекторное предпочтение места».

Результаты и обсуждение. В тесте «горячая пластина» ЦПГ дозо-зависимо повышал порог болевой реакции с максимально выраженным эффектом в дозе 2,0 мг/кг на 30, 60 и 120 минуте наблюдений. Эффект ЦПГ в дозах 1,0 и 4,0 мг/кг регистрировали лишь на 120 мин наблюдения. Выраженный статистически значимый анальгетический эффект развивался через 60 мин после введения ГЗК-111 в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг и через 120 мин — в дозах 2,0 и 4,0 мг/кг. Таким образом, в отличие от ЦПГ, фармакологическое действие которого проявлялось уже на 30 мин после однократного введения, ГЗК-111 влияет на повышение порогов реакции в тесте «горячая пластина» с 60 мин наблюдения. Анальгетический эффект ГЗК-111 в максимально эффективной дозе 2,0 мг/кг сохранялся на фоне предварительной неселективной блокады опиатных рецепторов налтрексоном, что позволяет предположить вовлеченность в реализации анальгетического действия ГЗК-111 неопиоидных механизмов. В дополнительных исследованиях линейного аналога ЦПГ при субхроническом введении в тесте «условно-рефлекторного предпочтения места» у ГЗК-111 в эффективной дозе не выявлено вторичных подкрепляющих свойств, характерных для психоактивных веществ с наркогенным потенциалом, что указывает на его фармакологическую безопасность с позиций формирования лекарственной зависимости при длительном применении.

Выводы. Таким образом, впервые в опытах *in vivo* при моделировании острой соматической боли на супраспинальном уровне показано антиноцицептивное действие ГЗК-111, характер развития которого согласуется с концепцией ГЗК-111 как пролекарства.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-111

Анализ динамики маркеров креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Назаренко Н. А., Громова Л. Е., Качурина А. А., Платонов К. А.

ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, e-mail: gromovaa@atknet.ru

Актуальность. Хроническая гипергликемия при сахарном диабете (СД) сопровождается повреждением и недостаточностью различных органов, в том числе глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. Артериальная гипертензия, как одно из осложнений СД, является фактором риска развития хронической болезни почек (ХБП). Одним из маркеров ХБП служит показатель снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Таким образом, своевременное выявление увеличения уровня креатинина крови (К) и, как следствие, снижения СКФ могут служить индикаторами ХБП.

Цель. Изучение динамики изменения маркеров К крови и СКФ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получавших терапию сахароснижающими препаратами.

Материалы и методы. Методом целенаправленной выборки были отобраны истории болезни 111 пациентов, наблюдающихся на базе ГБУЗ АО Первой городской клинической больницы им. Е. Е. Волосевич, эндокринологического центра г. Архангельска с диагнозом: сахарный диабет 2-го типа (Е 11.7; Е 11.8; Е 11.9) за период с апреля по октябрь 2020 года. Выборка включала: 86 женщин и 25 мужчин в возрасте от 37 до 88 лет. Был проведён анализ уровня креатинина крови и СКФ у разных возрастных групп: от 18 до 44 лет; от 45 до 59 лет и 60 плюс. Все пациенты получали терапию сахароснижающими препаратами, преимущественно метформином.

Результаты и обсуждение. В возрастной группе до 44 лет уровень К крови у мужчин превышал референсные зачения у 1 человека (33,3 %) и у 2-х женщин (66,7 %). У пациентов в возрастной категории от 45 до 59 лет маркер креатинина у мужчин был выше нормативных показаний у 1 человека (12,5 %) и 2-х женщин (25 %). В возрастной группе 60 и старше показатель креатинина был выше нормы у 7 мужчин (50 %) и у 48 женщин (64 %).

Снижение скорости клубочковой фильтрации по (СКД-EPI) в группе пациентов до 44 лет регистрировалась у 2-х мужчин (67,7 %) и 3-х женщин (100 %). В возрастной группе от 45 до 59 лет СКФ была ниже нормативных значений у 6 мужчин (75 %) и у 5 женщин (62,5 %). У пациентов — 60 плюс маркеры СКФ по отношению к референсным значениям были ниже у 12 мужчин (85,8 %) и 71 женщины (94,7 %).

Таким образом, исследования показали, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающим терапию сахароснижающими препаратами прослеживается уверенная тенденция к увеличению маркера К крови выше нормативных показателей в возрастной группе 60 лет и старше, и у женщин чаще, чем у мужчин. Параллельно с этим, в данном возрастном диапазоне регистрируется динамика снижения скорости клубочковой фильтрации, что может явиться одним из рисков развития хронической почечной недостаточности.

Выводы. 1. Максимальная частота увеличения показателя креатинина крови выше нормативных значений определялась в возрастной группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа — 60 плюс, в том числе в 50 % случаев у мужчин и 64 % случаев у женщин.

2. Максимальная частота снижения маркера СКФ по отношению к референсным значениям регистрировалась в 85,8 % случаев у мужчин и 94,7 % случаев у женщин с сахарным диабетом 2-го типа, относящимся к возрастной категории 60 плюс.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-111a

Гипертоническая болезнь у жителей Донецка, перенесших COVID-19. Фармакоэпидемиологические аспекты

Налётов С. В., Налётова О. С., Алесинский М. М., Сердюк Е. Б., Налётова Е. Н., Сидоренко И. А.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк, e-mail: sergiy.nalotov@gmail.com

Актуальность. Патогенетическая лекарственная терапия остаётся основным методом лечения больных гипертонической болезнью (ГБ). В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Ряд исследователей указывают на то, что при тяжелых формах течения COVID-19 выявляется статистически достоверная связь между наличием микротромбов в сосудах легких, нарушениями коагуляционного баланса и поражением эндотелия сосудов. Надо полагать, что фактор перенесенного COVID-19 не может не отразиться на эффективности лечения больных ГБ.

Фармакоэпидемиологический анализ структуры назначений антигипертензивных лекарственных средств (АГЛС) позволяет оценить эффективность проводимой антигипертензивной фармакотерапии (АГФТ), а также определить подходы к её коррекции.

Цель. Провести фармакоэпидемиологический анализ АГФТ, принимаемой жителями г. Донецка, страдающими ГБ и перенесшими COVID-19.

Материалы и методы. Нами разработана «Анкета для посетителей аптек, страдающих гипертонической болезнью». Анкетный опрос респондентов позволяет выявить пол, возраст, продолжительность заболевания ГБ, принимаемые АГЛС, уровень артериального давления (АД). В результате опроса выявлялась информация о частоте посещения больными лечащего врача, а также кем была назначена (рекомендована) АГФТ. Опросник также включал информацию о перенесенном COVID-19, сроках реконвалесценции, влиянии перенесенного COVID-19 на показатели АД, а также мероприятиях по лечению ГБ после COVID-19.

По результатам анкетного опроса определялась частота назначения фармакологических групп препаратов, а также отдельных АГЛС. Эффективность проводимого лечения оценивалась по уровню АД.

Результаты и их обсуждение. Всего в анкетном опросе приняли участие 1118 респондентов в возрасте от 45 до 72 лет; средний возраст интервьюированных составил 58,6 (4,2) лет. Мужчин было 537 (48,0 %) — 1-ая группа, женщин — 581 (52,0 %) — 2-ая группа. Согласно данным, полученным из анкет 248 (46,2 %) мужчин и 262 (45,1 %) женщин перенесли COVID-19; большинство из них переболели три-шесть месяцев назад. Из числа больных ГБ, перенесших COVID-19, большинство (92 – 95 %) отметили ухудшение контроля АД: 234 мужчины и 241 женщина. Лишь 16 мужчин и 21 женщина (6,5 – 8,7 %) из них обратились к врачу по поводу ненадлежащего контроля АД. Еще меньшее количество больных внесли изменение в АГФТ.

Анализ проводимой респондентами АГФТ показал, что ее «лидером» является эналаприл, который принимают 30,6 % респондентов. Остальные позиции в «лидирующей пятерке» распределились следующим образом: лизиноприл — 16,2 %; бисопролол — 15,1 %; амлодипин — 14,4 %; каптоприл — 7,6 %. Далее следуют: фуросемид –3,6 %, лосартан — 3,4 %, метопролол — 2,5 %), валсартан — 1,3 %, небиволол — 1,2 %, нифедипин — 1,1 %, торасемид — 0,7 %, кандесартан — 0,9 %, периндоприл — 0,6 %, атенолол — 0,5 %, индапамид — 0,3 % и др.

Выводы. Анкетный опрос показал, что АГФТ у больных ГБ, проживающих в городе Донецк, недостаточно эффективна, а перенесенный COVID-19 привёл к ухудшению контроля уровня АД. Большинство больных не предприняли необходимых мер для его улучшения (посещение врача, соблюдение его рекомендаций по изменению АГТФ).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-112

Кверцетин/дигидрокверцетин в составе антигипертензивной фармакотерапии: фармакоэкономические аспекты

Налётова О. С., Алесинский М. М., Налётов С. В., Коровка И. А., Налётова Е. Н., Твердохлеб Т. А.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, e-mail: sergiy.nalotov@gmail.com

Актуальность. Антигипертензивная фармакотерапия (АГФТ) у больных гипертонической болезнью (ГБ) должна проводиться постоянно, т.к. именно она может обеспечить контроль артериального давления (АД). Проводимая терапия влечет за собой постоянные затраты на лечение, а изменение АГФТ или включение в неё дополнительных лекарственных препаратов (ЛП) — к увеличению денежных затрат.

Цель. Провести сравнительный фармакоэкономический анализ включения кверцетина / дигидрокверцетина в состав комбинированной АГФТ больных ГБ II стадии.

Материалы и методы. Методом «затраты–эффективность» проведено сравнение стоимости различных вариантов АГФТ больных ГБ II стадии: комбинированной АГФТ, а также терапии, включающей кверцетин или дигидрокверцетин, на протяжении периода наблюдения — 12 недель (84 дня). В исследование было включено 123 больных ГБ II стадии. Больные были распределены в три группы: 1-ая группа (41 человек) — получала комбинированную АГФТ; 2-ая группа (40 человек) — комбинированную АГФТ + кверцетин (1 г гранул в 100 мл воды 1 раз в сутки); 3-ья группа (42 человека) — комбинированную АГФТ + дигидрокверцетин (таблетки по 25 мг 2 раза в сутки). В качестве критерия эффективности был принят показатель гипертонического временного индекса (ГВИ, %) систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). Используемый ГВИ — интегральный показатель перегрузки организма давлением, показывает, в каком проценте измерений АД превышает норму. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось на аппарате АВРМ-04, Meditech (Венгрия).

Результаты и их обсуждение. Все больные ГБ II стадии получали комбинированную (два препарата) АГФТ, что соответствует современным рекомендациям лечения ГБ. Оценивая «затраты на лечение» за период 12 недель (84 дня) в трёх группах пациентов можно отметить, что менее затратной для больных ГБ II стадии является комбинированная АГФТ, а включение в нее кверцетина или дигидрокверцетина, создает дополнительные расходы. Стоимость включения в комбинированную АГФТ кверцетина в гранулах по 2 г в стиках (Борщаговский ХФЗ, Украина) составляет 19,00, а дигидрокверцетина в таблетках по 25 мг (Квадрат-С, Россия) — 5,76 рублей в сутки. Из используемых комбинаций АГФТ самыми дорогостоящими оказались: Небилет + Норваск (5031,60 рублей) и Конкор + Норваск (3298,68 рублей). Наиболее доступными оказались комбинации Бисопролол + Амлодипин (173,88 рублей) и Лизиноприл + Индапамид (249,48 рублей) за весь период наблюдения. Затраты, связанные с включением кверцетина или дигидрокверцетина в эти комбинации, за исследуемый период составили: Бисопролол + Амлодипин + кверцетин — 1769,88 рублей, Бисопролол + Амлодипин + дигидрокверцетин — 677,88 рублей; Лизиноприл + Индапамид + кверцетин — 1845,48, Лизиноприл + Индапамид + дигидрокверцетин — 753,48 рублей.

В процессе лечения наблюдалось снижение ($p < 0,05$) показателей ГВИ у всех больных. Наиболее весомым это снижение ($p < 0,05$) было у больных 3-ей группы. Показатель ГВИ в этой группе достиг значений 29,7 ± 1,2 % для САД и 28,4 ± 2,3 % для ДАД. У больных 1-ой группы ГВИ составил 59,0 ± 3,4 % для САД и 55,4 ± 2,2 % для ДАД, а 2-ай группы –50,5 ± 2,2 % для САД и 38,8 ± 2,0 % для ДАД. В этих группах ГВИ не достиг целевого уровня (менее 30 %).

Выводы. Таким образом, включение дигидрокверцетина в АГФТ обеспечивает улучшение показателя ГВИ для САД и ДАД. При этом, затраты на лечение, связанные с его включением, меньше, чем при включении в АГФТ кверцетина.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-112a

Валидация модели компульсивноподобного поведения вызванного 8-OH-DPAT у мышей

Наплёкова П. Л., Кудряшов Н. В., Волкова А. В., Шимширт А. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: p.naplekova@gmail.com

Актуальность. Изучение антикомпульсивной активности новых соединений сопряжено с проблемой выбора модели обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), удовлетворяющей критериям валидности. Нарушение спонтанного чередования у грызунов в T/Y-лабиринте, вызванное 8-OH-DPAT, агонистом $5HT_{1A}$-рецепторов — одна из основных моделей ОКР, применяемая для фармакологического скрининга. Существует 2 модификации этой модели: 1) без предварительного ознакомления и пищевого подкрепления; 2) с предварительным ознакомлением и пищевым подкреплением. Каждая модификация обладает достоинствами и недостатками, что обуславливает актуальность определения оптимальной модификации модели для решения задачи по поиску новых средств с антикомпульсивной активностью.

Цель исследования — выбор модификации методики нарушения спонтанного чередования у мышей, вызванного 8-OH-DPAT, пригодной для изучения антикомпульсивной активности новых соединений, а также её валидация в условиях конкретного исследовательского центра.

Материалы и методы. Исследование проведено на 154 самцах ICR мышей массой 22 – 35 г. 8-OH-DPAT (1;2

и 4 мг/кг) вводили в/б за 15 мин до тестов, флуоксетин (ФЛК, 10 мг/кг) — в/ж за 60 мин до теста или 1 раз в день в течение 28 дней. Животным контрольной группы вводили растворитель. Компульсивноподобное поведение моделировали введением 8-OH-DPAT и оценивали в тесте «Y-лабиринт». Результаты проверяли на нормальность распределения в тесте Д'Агостино-Пирсона. Отличия между группами определяли по методу однофакторного ANOVA с последующим множественным сравнением по критерию Тьюки, либо Краскела-Уоллиса с последующим множественным сравнением в тесте Данна.

Результаты и их обсуждение. В Y-лабиринте без предварительного ознакомления и пищевого подкрепления спонтанное чередование животных контрольной группы составило 61,4 % (47,8; 64,9), количество заходов в рукава лабиринта — 29,0 (22,3; 33,3). 8-OH-DPAT (1 мг/кг) уменьшал спонтанное чередование в 6,1 раза ($p < 0,05$), а в дозах 2 и 4 мг/кг полностью подавлял это поведение ($p < 0,001$). Кроме того, 8-OH-DPAT уменьшал двигательную активность мышей. Нарушение спонтанного чередования в данном случае было обусловлено уменьшением двигательной активности, что соответствует реакции замирания в ответ на острый стресс, а не компульсивноподобному поведению. В другой модификации количество повторных выборов целевых рукавов лабиринта у животных контрольной группы составляло 0,6 ± 0,2. Введение 8-OH-DPAT приводило к увеличению этого параметра: в дозе 1 мг/кг — в 5 раз ($p < 0,01$); в дозе 2 мг/кг — в 5,2 раза ($p < 0,001$); в дозе 4 мг/кг — в 5 раз ($p < 0,01$), но не было выявлено влияния 8-OH-DPAT на двигательную активность мышей, что соответствует компульсивноподобному поведению и обуславливает последующую валидацию этой модификации. Животные контрольной группы совершали 0,5 ± 0,2 повторных выбора после однократного введения растворителя, 8-OH-DPAT (2 мг/кг) увеличивал этот параметр в 6,6 раз ($p < 0,001$). Однократное введение ФЛК не ослабляло этот эффект 8-OH-DPAT. После хронического введения растворителя контроль совершал 0,7 ± 0,2 повторных выбора. Введение 8-OH-DPAT увеличивало этот параметр в 5,6 раза ($p < 0,001$). Хроническое введение ФЛК нивелировало этот эффект 8-OH-DPAT — препятствовало развитию компульсивноподобного поведения.

Выводы. 1) 8-OH-DPAT (1; 2 и 4 мг/кг) нарушает спонтанное чередование у мышей, однако только в модификации с предварительным ознакомлением и пищевым подкреплением этот эффект не сопровождается уменьшением двигательной активности. 2) ФЛК (10 мг/кг) при хроническом, но не однократном введении, нивелирует нарушение спонтанного чередования у мышей, вызванное 8-OH-DPAT.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-113

Нейрохимическое изучение формирования нарушений моноаминергических систем мозга самок мышей потомства линии BALB/C в условиях вальпроатной модели аутизма

Наркевич В. Б., Кудрин В. С., Алымов А. А., Капица И. Г., Касабов К. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, e-mail: narvik@yandex.ru

Актуальность. На сегодняшний день одними из основных гипотез патогенеза аутизма являются нейрохимические, рассматривающие генез расстройств аутистического спектра (РАС) как следствие нарушения формирования нейротрансмиттерных систем мозга в онтогенезе. Ключевым фактором возникновения РАС рассматривается нарушение онтогенетического развития моноаминергических систем мозга, в первую очередь, серотонинергической. Ранее нами было проведено изучение изменений нейрохимических параметров мозга в онтогенезе контрольной группы потомства мышей-самцов линии BALB/c, матерям которых вводился вальпроат натрия (ВН). Изучалось состояние дофамин-, серотонин- и норадренергических систем в структурах мозга мышей-самцов линии BALB/c на 15, 42 и 64 день (соответственно P15, P42 и P64) постнатального развития (ПНР) контрольной группы (0,9 % NaCl) потомства самок, получавших ВН. В настоящей работе исследования было продолжены на самках мышей.

Материалы и методы. Опыты проведены на 52 самках мышей линии BALB/c массой тела 10 – 22 г, родительское поколение которых получено из питомника филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. ВН вводили однократно, подкожно в дозе 400 мг/кг самкам мышей на 12,5 день беременности. Самки мышей, потомство которых составило контрольную группу, в эти же сроки получали физиологический раствор в эквивалентном объеме (0,1 мл на 10 г веса). Новорожденных мышат-самок (32 особи: 12 контрольных и 20 пренатально получавших ВН) отлучали от самок на 21-е сутки жизни, рассаживая по 4 – 5 животных в клетку (43,5 × 27,5 × 15,5 см). Животные были разделены на следующие экспериментальные группы (в скобках указано количество животных): 1. Контроль (потомство интактных самок, получавших физиологический раствор): 1а. Группа «P15» ($n = 4$);1б. Группа «P42» ($n = 4$); 1в. Группа «P64» ($n = 4$). 2. Опыт (потомство самок, получавших ВН): 2а. Группа «P15ВН» ($n = 8$); 2б. Группа «P42ВН» ($n = 6$); 2в. Группа «P64ВН» ($n = 6$). На 15 и 64 день ПНР животных декапитировали, после чего структуры мозга (префронтальная кора, гипоталамус, стриатум и гиппокамп) извлекали на льду, замораживали в жидком азоте и взвешивали. Изучение содержания моноаминов и их метаболитов проводилось стандартным методом ВЭЖХ.

Результаты и их обсуждение. Уровень как катехол-, так и индоламинов в структурах мозга мышат контрольной группы в возрасте 15 дней был существенно ниже, чем у взрослых животных в возрасте 64 дня. Пренатальное введение вальпроата натрия (ВН) вызывало снижение всех параметров моноаминергической нейропередачи в стриатуме потомства в возрасте 15 дней, но не оказывало влияния в других изученных структурах мозга. В дальнейшем уровень дофамина возрастал и к 64 дню ПНР не отличался от показателей контрольной группы. Параметры серотонинергической системы изменялись по сходной схеме, при этом содержание серотонина и метаболита серотонина 5-ОИУК в стриатуме увеличивалось постепенно и достигало максимальных значений к 64 дню ПНР.

Выводы. Таким образом, полученные нами данные позволяют предполагать, что введение ВН беременным самкам отражается на активности дофамин- и серотонинергической систем мозга потомства, вызывая снижение ее активности в стриатуме к 15 дню ПНР с последующим восстановлением до контрольных значений к 64 дню, при этом паттерны динамических изменений нейрохимического профиля у самцов и самок не отличаются.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-113a

Влияние производного пиразоло[5, 1-c]-1,2,4-триазина на отдаленные нарушения структуры и функции глаза при экспериментальном сахарном диабете

Науменко Л. В.[1], Говорова Ю. А.[1], Таран А. С.[1], Литвинов Р. А.[1], Смирнов А. В.[1], Русинов В. Л.[2], Великородная Ю. И.

[1]*Кафедра фармакологии и биоинформатики, ВолгГМУ, Россия, Волгоград, e-mail: milanaumenko@mail.ru*

[2]*Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург*

Актуальность. Осложнения сахарного диабета являются основными причинами смерти в популяции больных сахарным диабетом 1 и 2 типов, в первую очередь из-за высокого сердечно-сосудистого риска (Петров В. И. [и др.], 2013; Стаценко М. Е., Деревянченко М. В., 2019). Глазные заболевания, также относятся к поздним осложнения СД, не летальны, однако приводят к прогрессирующему снижению зрения вплоть до слепоты (Липатов Д. В. [и др.], 2014; Малюгин Б. Э. [и др.], 2014; Нероев В. В. [и др.], 2018). Одним из основных патогенетических путей развития поздних осложнений сахарного диабета выступает неферментативное гликирование (или реакция Майяра), интенсивность которого нарастает при хронической гипергликемии; гликирование приводит к избыточному образованию его конечных продуктов (КПГ) (Спасов А. А., Соловьева О. А., Кузнецова В. А., 2017).

Целью данного исследования явилось изучение влияния нового антигликирующего соединения — АВ-19 (патент № 2765117) на структуру и функции глаза в условиях развития стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета у крыс.

Материалы и методы. Экспериментальный СД вызывали стрептозотоцином, который вводили крысам в дозе 45 мг/кг. Измерение внутриглазного давления (ВГД) проводили с помощью офтальмологического ветеринарного тонометра Tonovet

(Icare, Финляндия). Для прижизненного исследования хрусталиков лабораторных животных проводили осмотр глаз крыс, биомикроскопию на портативной щелевой лампе Digital hand-held slit lamp (США). Измерение уровня глазной микроциркуляции проводили с помощью лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) и исследование биоэлектрической активности сетчатки методом электроретинографии (ЭРГ) осуществляли с использованием программно-аппаратного комплекса Biopac-systems MP-150 (США). После эвтаназии лабораторных животных проводилось патоморфологическое исследование хрусталиков. Для определения морфометрического показателя ретинальных структурных изменений рассчитывалась линейная клеточная плотность (ЛКП) ганглиозного слоя сетчатки. Определение общего содержания конечных продуктов гликирования (КПГ) и карбоксиметиллизина (КМЛ) в хрусталиках проводили в соответствии с методом Nakayama H., Mitsuhashi T., Kuwajima S. et al.

Результаты и их обсуждение. По данным биомикроофтальмоскопии, производное пиразоло[5, 1-C]-1,2,4-триазина статистически значимо замедляет катарактогенез в сравнении с крысами из контрольной группы сахарного диабета. Ингибирующее влияние соединения АВ-19 на формирование диабетической катаракты было выявлено в ходе патоморфологического исследования. По данным ИФА, данное соединение приводит к снижению образования КПГ в хрусталиках диабетических животных: содержание КПГ в хрусталиках было ниже на 47,9 %, а КМЛ — на 47,7 % по сравнению с крысами из группы контроля сахарного диабета (при $p < 0.05$). Уровень глазной микрогемоперфузии возрастал на 26,9 % у крыс, получавших соединение АВ-19, по сравнению с животными из контрольной группы сахарного диабета. По данным ЭРГ, у животных, получавших данное соединение, наблюдается нормализация биоэлектрической активности сетчатки.

Выводы. Нейроморфометрический анализ показал, что производное пиразоло[5, 1-C]-1,2,4-триазина способствует сохранению количества ганглиозных клеток сетчатки у диабетических крыс на уровне интактных животных. Данное соединение снижает повышенный уровень ВГД у диабетических крыс до показателей нормы.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-114

Изучение влияния КАПАХ на когнитивные функции, процессы памяти и поведение самцов и самок крыс в сравнении с мемантином и ривастигмином

Никитин Д. О., Семина И. И.

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, e-mail: richard4777@yandex.ru

Актуальность. Болезнь Альцгеймера представляет собой хроническое необратимое заболевание, характеризующееся расстройствами памяти и когнитивных функций и нарушениями поведения — повышенной тревожностью, агрессией и двигательным беспокойством. Для их коррекции в современной клинической практике существует широкий спектр препаратов, но часто их применение сопряжено с односторонним, симптоматический характером, пожизненным применением, или высоким риском возникновения побочных эффектов. Поэтому изыскание новых средств обладающих более высокими профилями безопасности и эффективности имеет особую актуальность. Перспективным вариантом может стать применение производного группы фосфорилацетогидразидов 2 — хлорэтокси — пара — N –диметиламинофенил фосфорилацетогидразида (КАПАХ), обладающего мультитаргетным механизмом действия.

Цель. Изучить влияние КАПАХ на когнитивные функции, процессы памяти и поведение самцов и самок крыс в сравнении с препаратами, применяемыми в клинической практике в терапии БА (мемантином и ривастигмином).

Материалы и методы. Исследования были проведены на самцах ($n = 36$) и самках ($n = 36$) крыс линии Wistar. Объектом исследования явилось потенциальное лекарственное средство с комплексным механизмом действия — КАПАХ (10 мг/кг). В качестве препаратов сравнения использовали нейропротектор мемантин (Меманейрин, ЗАО БИС, Россия; 10 мг/кг) и антихолинэстеразное средство ривастигмин (Novartis, Швейцария; 2 мг/кг). Введение препаратов проводилось в течение 30 дней, путём подкожных инъекций. В соответствии дизайном животные были разделены на 4 группы:

1. Самки и самцы крыс, получавшие физиологический раствор (контроль); 2. Самки и самцы, получавшие КАПАХ; 3. Самки и самцы получавшие мемантин; 4. Самки и самцы получавшие ривастигмин.

После введения препаратов было проведено поведенческое тестирование на моделях, позволяющих оценить аспекты памяти и когнитивных функций: «Водный лабиринт Морриса» (НПК «Открытая наука», Россия) и «Экстраполяционное избавление» (НПК «Открытая наука», Россия). Для регистрации поведенческих изменений использовали систему видеотрекинга «EthoVision XT, Noldus» (Нидерланды), а часть данных оценивалась при визуальном анализе видеофайлов с помощью программы RealTimer версии 1.15 (НПК «Открытая наука», Россия). Статистическая обработка проводилась в программе GraphPad Prism 8.0.1. при помощи однофакторного дисперсионного анализа ANOVA.

Результаты и обсуждение. В тесте «Водный лабиринт Морриса» введение КАПАХ увеличивало время нахождения в зоне платформы в 1,8 ($p < 0.05$) и 1,5 ($p < 0.05$) у самцов и самок крыс по сравнению с контролем, т.е. наблюдалось улучшение когнитивных функций и памяти. На модели «Экстраполяционное избавление» выявлено снижение тревожного поведения в группе самцов, получавших КАПАХ, что выражалось в уменьшении числа прыжков в 4,4 раза ($p < 0.05$), по сравнению с контрольными самцами. При оценке параметра времени до подныривания не было выявлено статистически значимых отличий ни в одной из исследуемых групп, что может свидетельствовать об отсутствии негативного влияния препаратов на когнитивные функции здоровых животных.

Выводы. Многократное введение КАПАХ здоровым самцам и самкам крыс способствует улучшению их когнитивных функции и процессов памяти, демонстрирует анксиолитический эффект, наиболее выраженный с случае самцов, не уступая препаратам сравнения, применяемым в клинической практике — ривастигмину и мемантину.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-114a

Коррекция депрессивноподобного состояния, вызванного хроническим социальным стрессом, с помощью нового производного 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида

Никитина И. Л., Гайсина Г. Г., Никитина Е. А., Муфазалова Н. А.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, e-mail: irennixleo@gmail.com

Актуальность. Неуклонно растущее бремя депрессивных расстройств и высокий процент пациентов, резистентных к терапии, диктуют необходимость поиска новых молекул-кандидатов в лекарства с антидепрессивной активностью. В БГМУ найден малотоксичный 3-этокситиетан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н199/1, проявляющий *in vivo* антидепрессивные свойства в широком диапазоне доз и обладающий атипичным механизмом действия.

Цель. Охарактеризовать антидепрессивный эффект 3-этокситиетан-1,1-диоксида на модели депрессивно-подобного состояния у крыс, вызванного зоосоциальным взаимодействием (модель «резидент-интрудер»).

Материалы и методы. Белые неинбредные крысы-самцы ($n = 24$) были фенотипированы на резидентов и интрудеров. Интрудеров распределили по 4 экспериментальным группам: I — контроль (получали внутрибрюшинно (в/б) физиологический раствор 0,4 мл на 200 г. ежедневно), II — получали Н199/1 (2 мг/кг в/б ежедневно в течение 24 дней), III — стресс (подвергались ежедневным 10-мин. конфронтациям с резидентами в течение 24 дней и получали ежедневно в/б физиологический раствор), IV — стресс + Н199/1 (подвергались ежедневным 10-мин. конфронтациям с резидентами в течение 24 дней и получали Н199/1 (2 мг/кг в/б ежедневно)). Ежедневно на видео фиксировали взаимодействие резидентов и интрудеров, оценивали массу тела интрудеров, потребление пищи и дефицит самоухода. На +23 и +24 сутки поведение интрудеров оценивали в тестах «принудительное плавание» (FST), «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт». На +24 сутки животных выводили из эксперимента, измеряли массу внутрен-

них органов и извлекали головной мозг для иммуногистохимического выявления маркеров апоптоза в гиппокампе.

Результаты и их обсуждение. В результате опыта повторяющихся социальных поражений на + 23 сутки у интрудеров сформировался астенодепрессивный синдром, проявлявшийся поведением отчаяния в FST (существенным повышением длительности иммобилизации), снижением исследовательской и горизонтальной двигательной активности (длительности паттернов «несоциальное «исследование», «перемещение», «вертикальная стойка», «стойка с упором»), коммуникативности («социальное исследование»), активных форм защиты («движение прочь») и увеличением пассивных форм защиты («замирание», «поза подчинения») при взаимодействии с резидентами. В режиме ежедневного в/б введения Н-199/1 (2 мг/кг) оказывал отчетливое антидепрессивное действие, устраняя проявления депрессивноподобного состояния у интрудеров: значимо предотвращал поведение отчаяния (снижая иммобилизацию на 30 % до уровня группы контроля); повышал социальную, двигательную, исследовательскую активность интрудеров в ходе взаимодействия с резидентами (увеличивал длительность паттернов «социальное исследование», «несоциальное исследование», «борьба», «нападение», «вертикальная стойка», «стойка с упором», «перемещение», «движение прочь», «бегство», и снижал длительность паттернов «латентный период первого взаимодействия», «замирание», «поза подчинения») по сравнению с группой «Стресс» ($p < 0,05$ для всех паттернов как в сравнении с контролем, так и в динамике с 0 по +24 дни).

Выводы. В эксперименте *in vivo* на модели депрессивноподобного состояния «резидент-интрудер» подтверждена высокая антидепрессивная активность нового 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида — этокситиетан-1,1-диоксида при ежедневном в/б введении крысам — интрудерам в дозе 2 мг/кг.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-115

Спектр фармакологической активности димерного дипептидного миметика 4-й петли NT-3 ГТС-302

Никифоров Д. М., Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: mrdmwriter@gmail.com

Актуальность. Нейротрофин-3 (NT-3) является представителем семейства нейротрофических факторов и необходим для обеспечения процессов дифференцировки, пролиферации, миелинизации нейронов, поддержания синаптической пластичности, а также для защиты нервной ткани от повреждающих факторов. В отличие от других нейротрофинов, NT-3 способен связываться со всеми тремя типами нейротрофиновых тирозинкиназных рецепторов — TrkA, TrkB, TrkC, при этом наибольшее сродство проявляет к TrkC рецептору. NT-3 и TrkC присутствуют в большинстве структур головного мозга, наибольшее их количество обнаружено в голубом пятне — главном норадренергическом центре, основной функцией которого является формирование физиологической реакции организма на стресс. В экспериментах *in vivo* были выявлены нейропротекторные, антидепрссантоподобные, анксиолитические и когнитотропные эффекты NT-3 при его внутримозговом введении. Применение полноразмерного NT-3 в клинике ограничено его неудовлетворительными фармакокинетическими свойствами и риском развития побочных эффектов, таких как гиперальгезия. Преодолеть эти ограничения возможно созданием низкомолекулярных миметиков, активных при системном введении и лишенных нежелательных эффектов полноразмерного нейротрофина. С использованием разработанной в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова под руководством академика РАН С. Б. Середенина и член-корреспондента РАН Т. А. Гудашевой оригинальной стратегии создания фармакологически пригодных дипептидных миметиков нейротрофинов (Gudasheva, et al., 2020) получен миметик NT-3 соединение ГТС-302 (гексаметилендиамид бис-(N-γ-оксибутирил-L-глутамил-L-аспарагина)), который в экспериментах *in vitro* активировал TrkC и TrkB рецепторы.

Целью данного исследования являлось выявление спектра фармакологической активности ГТС-302.

Материалы и методы. Пептид ГТС-302 синтезирован в лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств (т.пл. 173,1 – 178°C (с разложением); $[\alpha]_D^{23}$ –7.76° (с 1, DMSO); *m/z*: 797.36).

Фармакологические эффекты ГТС-302 выявляли при его внутрибрюшинном введении. Антидепрессантоподобную активность ГТС-302 изучали при его остром и 7-дневном введении в тесте вынужденного плавания на мышах линии BALB/c. Анксиолитическую и мнемотропную активность дипептида изучали при его остром введении соответственно в приподнятом крестообразном лабиринте на мышах линии BALB/c и в тесте распознавания нового объекта на крысах линии Wistar. Влияние ГТС-302 на болевую чувствительность изучали при остром введении в тесте горячей пластины на мышах линии C57Bl/6.

Результаты и их обсуждение. У ГТС-302 был выявлен антидепрессантоподобный эффект, как при остром (в дозах 0,5; 1, 5 и 10 мг/кг), так и при субхроническом (в дозах 1; 5 и 10 мг/кг) введении. При этом антидепрессантоподобный эффект ГТС-302 при субхроническом введении был более выражен, чем при остром, как по величине эффекта, так и по статистической значимости. Дипептид ГТС-302 проявлял анксиолитическое действие в дозах 1; 5 и 10 мг/кг. В дозах 1 и 5 мг/кг ГТС-302 улучшал краткосрочную память, в дозе 10 мг/кг — долговременную память. В изученных дозах (1, 5, 10 мг/кг) ГТС-302 не влиял на болевую чувствительность.

Выводы. Выявленный при системном введении фармакологический спектр низкомолекулярного миметика NT-3 дипептида ГТС-302 включает ряд нейропсихотропных эффектов, характерных для полноразмерного нейротрофина. Это позволяет рассматривать ГТС-302 в качестве потенциального нейропсихотропного препарата.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-115a

Влияние ЦПГ на содержание нейротрофинов BDNF и NGF и синтез белка-шаперона HSP70 в условиях глутаматной и 6-ОНДА токсичности *in vitro*

Николаев С. В., Антипова Т. А., Логвинов И. О., Антипов П. И., Колясникова К. Н., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: cergej.nikolajev@gmail.com

Актуальность. Циклопролилглицин (ЦПГ), эндогенный циклодипептид, способен, подобно известному ноотропному препарату Пирацетаму, положительно модулировать токи AMPA-рецепторов и обладает схожим спектром психотропной и нейропротекторной активности, однако механизмы последней не до конца выяснены. Ряд исследователей связывает нейропротекторное действие Пирацетама с его влиянием на содержание фактора роста нервов (NGF) и мозгового нейротрофического фактора (BDNF), а также на синтез белка эндогенной системы защиты клетки HSP70.

Цель исследования состояла в изучении влияния ЦПГ на содержание BDNF, NGF и синтез HSP70 в условиях глутаматной и 6-гидроксидофаминовой (6-ОНДА) токсичности *in vitro*.

Материалы и методы. Эксперименты проводились на гиппокампальных клетках линии HT-22 (глутаматная токсичность) и клетках нейробластомы человека линии SH-SY5Y (клеточная модель болезни Паркинсона). ЦПГ синтезировали в отделе химии лекарственных средств НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, в качестве положительного контроля использовали пирацетам (Sigma Aldrich, США). Глутаматную токсичность моделировали внесением в культуральную среду глутаминовой кислоты в конечной концентрации 5 мМ, клеточную модель болезни Паркинсона — 6-ОНДА в конечной концентрации 100 мкМ. Через 24 ч заменяли культуральную среду и вносили пирацетам в концентрации 10^{-3} М (исходя из литературных данных по его нейропротекторному действию) или L-ЦПГ — 10^{-3} (эквимолярная пирацетаму) и 10^{-7} М (эффективная нейропротекторная концентрация в экспериментах *in vitro*), а затем через 24 ч проводили лизис клеток. Концентрацию белка в образцах измеряли по методу Фолина-Лоури. Содержание BDNF, NGF, HSP70 в культуре клеток HT-22 или SH-SY5Y определяли методом Вестерн-блот анализа с использованием первичных антител против BDNF, против NGF и против HSP70 (Santa Cruz Biotechnology, США) в разведении 1:1000 и вторичных антител goat anti-rabbit IgG (Thermo Fisher, США), конъюгированных с пероксидазой хрена в разведении 1:5000. Детектирование белков осуществляли в реакции с ECL-реагентами. Статистическую обработку полученных результатов производили

с использованием *U*-критерия Манна – Уитни. Результаты считались достоверными при $p \leq 0{,}05$.

Результаты и их обсуждение. Внесение глутаминовой кислоты приводило к достоверному снижению содержания BDNF на 20 %, NGF — на 33 %, а белка-шаперона HSP70 — на 32 % по сравнению с контролем в культуре клеток HT-22. В условиях глутаматной токсичности ЦПГ в обеих исследуемых концентрациях 10^{-3} и 10^{-7} М статистически достоверно увеличивал содержание BDNF в 1,3 раза, полностью восстанавливали содержание NGF и в концентрации 10^{-3} М достоверно увеличивал сниженный уровень HSP70 на 28 %. Пирацетам восстанавливал уровень NGF, но не влиял на содержание BDNF и HSP70 в повреждённых клетках. После внесения в культуру клеток SH-SY5Y 6-ОНДА содержание BDNF снижалось на 26 % по сравнению с контролем, NGF — в 2 раза, а HSP70 — в 2,8 раза. Пирацетам и ЦПГ в обеих концентрациях достоверно повышали уровень BDNF, сниженный под действием 6-ОНДА. Внесение ЦПГ в обеих исследуемых концентрациях не влияло на сниженный уровень NGF. Пирацетам достоверно увеличивал содержание NGF по сравнению с 6-ОНДА на 75 %. Пирацетам и ЦПГ (10^{-3} М) не влияли на сниженный синтез HSP70. ЦПГ в концентрации 10^{-7} М статистически значимо увеличивал содержание этого белка в 1,5 раза по сравнению с 6-ОНДА.

Вывод. Выявлено, что в молекулярный механизм нейропротекторного действия ЦПГ *in vitro*, подобно пирацетаму, вовлечены нейротрофины BDNF и NGF, а также белок-шаперон HSP70.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-116

Акаризакс в лечении аллергического ринита: переносимость и нежелательные реакции

Новиков В. Е., Аверченков В. М.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск, e-mail: aver-vm@mail.ru

Актуальность. В лечении аллергических ринитов обычно используют назальные формы глюкокортикоидов и противогистаминные препараты. Однако их применение дает временный эффект и после прекращения фармакотерапии клинические проявления ринита обостряются. В последние годы в лечении аллергического ринита успешно используется гипосенсибилизирующая иммунотерапия препаратами, содержащими белково-полисахаридные комплексы предполагаемых аллергенов. Одним из новых препаратов с таким типом действия является Акаризакс®.

Цель. Изучить переносимость и нежелательные лекарственные реакции при назначении акаризакса пациентам с аллергическим ринитом вследствие сенсибилизации к клещам домашней пыли.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 28 пациентов обоего пола с аллергическим ринитом (возраст от 12 до 36 лет), у которых была подтверждена сенсибилизация к клещам домашней пыли при постановке кожных Prick-тестов с *D. pteronissinus* и *D. farinae*. Все больные предъявляли жалобы на водянистые выделения из носа, зуд в носу, чихание, заложенность носа круглогодично в жилом помещении.

После проведения комплекса мероприятий по элиминации аллергена из жилого помещения пациентам была назначена сублингвальная иммунотерапия препаратом Акаризакс® (АЛК-Абелло А/С, Дания). В РФ препарат зарегистрирован в форме таблеток (номер регистрационного удостоверения ЛП-005719 от 12.08.2019). Таблетка-лиофилизат содержит водно-солевые экстракты белково-полисахаридных комплексов, выделенных из клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*. Препарат назначали сублингвально ежедневно по 1 таблетке утром натощак. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) регистрировали в течение 2-х часов после первого приема препарата, а затем при осмотре и сборе анамнеза на 28 – 30 сутки лечения при повторном посещении врача аллерголога-иммунолога.

Результаты и обсуждение. Сразу после первого приема препарата у 7 пациентов (25 %) отмечено появление местных реакций, непосредственно связанных с приемом препарата, в виде незначительного (5 пациентов) и умеренного (2 пациента) зуда и дискомфорта в подъязычной области или во всей ротовой полости. При объективном осмотре ротовой полости у 4-х пациентов обоего пола (14,3 %) была зарегистрирована незначительная отечность без гиперемии слизистой в месте контакта с препаратом (у 1 пациента с субъективными проявлениями зуда и у 3-х без таковых). Синдромальные (заложенность носа, ринорея) и системные реакции на применение препарата не отмечались пациентами и не регистрировались при объективном осмотре.

Спустя месяц при повторном посещении врача все пациенты отмечали полное отсутствие местных, синдромальных и системных НЛР. Объективный осмотр также их не выявил. Из данных анамнеза установлено, что в первую неделю лечения локальные реакции незначительной интенсивности возникали, но они не требовали дополнительной медицинской коррекции, купировались самостоятельно в течении 3 – 10 минут после приема препарата и полностью прекратились к 4 – 8 дню курса лечения. Все пациенты отметили удобство применения препарата и выразили желание продолжать лечение данным лекарственным средством.

Выводы. Сублингвальная иммунотерапия препаратом Акаризакс® больных аллергическим ринитом, сенсибилизированных к клещам домашней пыли, хорошо переносится. Комплаентность пациентов к препарату составила 100 %. При его применении не выявлено системных и синдромальных НЛР. В течении 10 минут после приема препарата у 25 % пациентов субъективно и у 14,3 % объективно отмечены легкие местные реакции в ротовой полости, которые купировались самостоятельно и полностью прекратились к 8-му дню лечения.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-116a

Фармакологическая коррекция адаптации пациентов к полным съемным зубным протезам

Новиков В. Е., Пожилова Е. В.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, e-mail: ortstom@smolgmu.ru

Актуальность. Адаптация пациентов к зубным протезам нередко требует фармакологической коррекции. Разработка эффективных лекарственных средств в удобной лекарственной форме для активации реакций адаптации и объективных методов мониторинга адаптации пациентов к зубным протезам — актуальные вопросы практической стоматологии.

Цель. Изучить влияние нейропептида $АКТГ_{4\text{-}10}$ на адаптацию пациентов к полным съемным зубным протезам путем мониторинга моторной активности жевательных мышц.

Материалы и методы. Проведено обследование протезирование 80 пациентов обоего пола (60 – 80 лет) с полным отсутствием зубов на обеих челюстях. Половине из них назначали нейропептид $АКТГ_{4\text{-}10}$ (препарат семакс 0,1 % капли назальные, АО ИНПЦ «Пептоген», Россия). В каждый носовой ход вносили по 2 капли препарата сразу после протезирования, затем аналогичным образом в течение последующих 5 дней двукратно в первой половине дня.

Мониторинг процесса адаптации к протезам проводили в динамике (в течение месяца) путем оценки моторной функции жевательных мышц с помощью полиграфа «Барьер-14» фирмы «Антей» (РОСС RU. AD83.H03634). Указанная методика обследования была нами ранее апробирована и запатентована (Патент RU 2652749 от 28.04.2018).

Результаты и их обсуждение. Показатели моторной активности жевательной мускулатуры пациентов с фармакологической коррекцией препаратом семакс достоверно быстрее достигали значений нормы. По большинству изучаемых показателей уже через 14 ней после наложения протезов моторная активность у них соответствовала адаптировавшимся пациентам, что нельзя отметить у пациентов группы сравнения. При изучении зависимости адаптации от типа темперамента было установлено, что семакс повышает адаптацию пациентов всех типов темперамента, особенно пациентов-меланхоликов. В течение всего периода наблюдения за применявшими препарат пациентами негативных реакций, связанных с его применением, зарегистрировано не было. Более того, во время повторных консультаций пациенты предъявляли меньше жалоб, связанных с процессом привыкания к протезам, а также отмечали улучшение настроения.

Таким образом, полученные результаты оценки моторной активности жевательных мышц подтверждают положительное

влияние нейропептида АКТГ$_{4-10}$ (препарат семакс 0,1 % капли назальные) на процесс привыкания пациентов всех типов темперамента к полным съемным зубным протезам, ускоряя его. Возможно, это связано с антистрессорными свойствами препарата и регулирующим влиянием нейропептида на подвижность нервных процессов в головном мозге.

Выводы. Нейропептид АКТГ$_{4-10}$ (семакс 0,1 % капли назальные) по данным мониторинга моторной активности жевательных мышц с помощью полиграфа ускоряет процесс адаптации к съемным зубным протезам пациентов всех типов темперамента, особенно пациентов-меланхоликов.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-117

Гепатопротекторы: эволюция от плейотропного к таргетному действию

Оковитый С. В., Приходько В. А.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Спектр новых потенциальных средств фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени, находящихся на стадиях доклинической разработки или клинических испытаний, весьма обширен. По самым скромным подсчетам, на конец 2022 г. активно изучалось около сотни различных молекул, влияющих на самые разные патогенетические звенья этого заболевания.

Для препаратов, которые можно отнести к «новым» гепатопротекторам, присуща более высокая таргетность действия, в отличие от «традиционных», обладающих выраженной плейотропностью фармакологических эффектов.

Средствами, преимущественно влияющими на синтез утилизацию углеводов, являются агонисты PPAR рецепторов: α/γ-подтипов (сароглитазар) и α/γ/δ-подтипов (ланифибранор). Эти препараты наряду с влиянием на углеводный и липидный обмен, демонстрируют воздействие на стеатоз, воспаление и фиброгенез в печени при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). Сходные фармакологические эффекты (без влияния на фиброгенез) имеет ингибитор митохондриального переносчика пирувата аземиглитазон. Хорошим потенциалом обладают и гипогликемизирующие препараты — ингибитор SGLT1/2 (ликоглифлозин), двойной агонист рецепторов GLP-1 и GIP (тирзепатид), двойной агонист рецепторов GLP-1 и глюкагона (котадутид) и тройные агонисты рецепторов GLP-1, GIP и GCGR (HM15211). Блокатор печеночной кетогексокиназы PF-06835919 продемонстрировал выраженное антистеатозное и противовоспалительное действие у пациентов с НАСГ.

Перспективными представляются препараты, способные модулировать липидный обмен. Селективный агонист β-подтипа рецепторов тиреоидных гормонов ресметиром при НАСГ способен влиять на выраженность стеатоза и воспаления в печени, показатели фиброзообразования. Преимущественно антистеатозной активностью обладает блокатор печеночного рецептора X-α (LXRα) ольтипраз. Подавление липо- и фиброгенеза, в сочетании с гипохолестеринемическим и холелитолитическим действием демонстрирует ингибирует стеароил-коэнзим А-десатуразы-1 арамхол. Блокатор диацилглицерол-О-ацилтрансферазы-2 эрвогастат сочетает антистеатозное и гиполипидемическое действие. Ингибиторы ацетил-КоА-карбоксилазы фирсокостат и клезакостат, подавляя синтез жирных кислот, способствуют регрессии стеатоза, воспаления, баллонной дистрофии и фиброза. Схожим действием обладает ингибитор синтазы жирых кислот TVB-2640.

Преимущественно антифибротический эффект оказывает антагонист галектина-3 белапектин а также двойной антагонист С-С-хемокиновых рецепторов 2 и 5 подтипов ценикривирок.

Выраженное воздействие на метаболизм и транспорт желчных кислот присуще агонистам фарнезоидных Х-рецепторов (обетихолевая к-та, тропифексор, цилофексор, нидуфексор, вонафексор), производному урсодезоксихолевой к-ты (нор-урсодезоксихолевая к-та) и аналогам факторов роста фибробластов (альдафермин, пэгбелфермин, эфруксифермин). Для этих соединений характерно сочетание антистеатозного и антифибротического действия, уменьшение инсулинорезистентности.

В то же время, ряд гепатопротекторов, ранее рассматривавшихся как перспективные, не подтвердили свою эффективность в клинических исследованиях (пан-каспазный ингибитор эмрикасан, блокаторы лизил-оксидазы симтузумаб и киназы ASK1 селонсертиб). Недостаточный эффект зарегистрирован у агониста PPAR рецепторов δ-подтипа селаделпара и антагониста CCR2/CCR5 ценикривирока.

В качестве перспективного пути повышения гепатопротекторной терапии рассматривается комбинированное применение препаратов. Так, показана эффективность совместного использования цилофексора и/или фирсокостата с селонсертибом и/или семаглутидом, клекозостата с эрвогастом и др.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-117a

Влияние производного 2-оксиндола соединения К-167 на продукцию тромбоксана B_2

Осман Э.[1], Сиротенко В. С.[1], Лозинская Н. А.[2]

[1]*Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Волгоград, e-mail: elias.othman89@gmail.com*
[2]*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

Актуальность. Повышение агрегации тромбоцитов является важным элементом патогенеза развития, прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, а также возникновения осложнений ведущих патологий (сахарный диабет, онкологические заболевания, оперативные вмешательства, септические состояния). Механизмы активации тромбоцитов могут быть различными и зависят от состава плазмы крови, изменений функционального состояния и структуры мембран тромбоцитов, активности внутриклеточного сигнального каскада. Тромбоксан B_2 (TxB_2) является клинически важным метаболитом нестабильного тромбоксана A_2, который указывает на потенциальный риск развития тромботических состояний. Ранее было обнаружено производное 2-оксиндола соединение К-167, которое проявляет выраженные антиагрегантные свойства и превосходит по уровню антиагрегантной активности ацетилсалициловую кислоту.

Целью данного исследования явилось изучение влияния соединения К-167 на продукцию TxB_2 тромбоцитами крыс в сравнении с ацетилсалициловой кислотой.

Материалы и методы. Исследования были выполнены на 42 нелинейных крысах-самцах массой 250 – 300 г. Влияние соединения К-167 (3-(2-пиридинилметилен)-2-оксиндол) (2,8; 5,6 и 11,2 мг/кг) и препарата сравнения ацетилсалициловой кислоты (АСК) (23,1; 46,2 и 92,3 мг/кг) на продукцию TxB_2 было изучено при однократном внутрижелудочном введении. Количественное определение уровня TxB_2 осуществляли в плазме богатой тромбоцитами, полученной из цельной крови крыс через 2 часа после введения исследуемых веществ. Предварительно производили активацию тромбоцитов арахидоновой кислотой (50 мкМ). Содержание TxB2 определяли методом ИФА с помощью набора Rat TxB2 ELISA kit (Cloud-Clone, США). Статистическую обработку данных проводили при помощи MS Excel 2019 и GraphPad Prism 8.0.

Результаты и их обсуждение. В контрольной группе животных уровень TxB_2 после стимуляции тромбоцитов арахидоновой кислотой составил 172,8 пкг/мл. При исследовании препарата сравнения АСК наблюдалось выраженное дозозависимое снижение концентрации TxB_2, что обусловлено механизмом действия данного средства. В дозе ED_{50} антиагрегантной активности *in vivo* (23,1 мг/кг) АСК способствовала снижению синтеза TxB_2 на 30,5 % ($p < 0,05$). В дозах 46,2 и 92,3 мг/кг уровень исследуемого показателя снижался на 78,9 ($p < 0,05$) и 88,1 % ($p < 0,05$), соответственно. Значение ED_{50} для ацетилсалициловой кислоты при этом составило 32,5 мг/кг.

Под влиянием соединения К-167 в дозе ED_{50} антиагрегантной активности *in vivo* (5,6 мг/кг) наблюдалось достоверное снижение концентрации TxB_2 до 101,7 пкг/мл, что на 41,2 % ($p < 0,05$) ниже значений, полученных в контроле. Для расчета показателя ED_{50} было проведено дозозависимое изучение ингибирующего влияния соединения К-167 на синтез TxB_2. При увеличении дозы исследуемого соединения до 11,2 мг/кг концентрация стабильного метаболита достоверно снижалась на 75,6 % ($p < 0,05$) и составила 42,2 пкг/мл. В группе животных, получавших соединение К-167 в дозе 2,8 мг/кг средняя концентрация TxB_2 составила 142,7 пкг/мл, что соответствует 17,4 % ингибирования относительно группы контроля. Значение ED_{50} для соединения К-167 составило 7,3 мг/кг.

Выводы. Проведенное исследование позволяет заключить, что соединение К-167 обладает выраженной активностью в отношении синтеза тромбоксана A_2, что может обусловливать механизм антиагрегантного действия данной молекулы. По влиянию на данный процесс соединение К-167 превосходит АСК в 4,4 раза.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-118

Моделирование эндотелиальной дисфункции с помощью внутрижелудочного введения метионина у мышей

Павленко Е. В., Пархоменко Е. Д., Аниканова Т. В., Бурцев А. Р., Малородова Т. Н., Покровская Т. Г.

ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», Белгород, Россия 1458008@bsu.edu.ru

Актуальность. Научные исследования в области изыскания эндотелиотропных средств и препаратов, активизирующих нитроксидергическую систему являются приоритетными в экспериментальной кардиофармакологии, что требует оптимизации подходов к ее диагностике и лечению.

Цель исследования. Моделирование гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции с использованием высоких и низких доз метионина на аутбредных мышах линии CD-1.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на белых аутбредных мышах-самцах линии CD-1 массой 30–32 г: группа контроля (n = 10) и группа метионина (n = 10) в дозе 3 г/кг, группа метионина в дозе 6 г/кг (n = 10). Для моделирования эндотелиальной дисфункции метионин вводили внутрижелудочно в течение 14 дней. Раствор метионина для внутрижелудочного введения готовили ex tempore с применением 10 % полисорбата ТВИН–80.

Для неинвазивного измерения показателей систолического и диастолического артериального давления был использован прибор «Систола», Россия. С помощью помощью периваскулярного датчика диаметром 0,5 мм (MA0.5PSB; Transonic Systems, Ithaca, NY, USA) и аппаратно-программного комплекса «Biopac» оценивали скорость кровотока в сонной артерии. Непрерывно проводились следующие функциональные пробы: проба на эндотелийзависимое расслабление сосудов (внутривенное введение в нижнюю полую вену раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 16 мкг/100 г); проба на эндотелийнезависимое расслабление сосудов (внутривенное введение в нижнюю полую вену нитропруссида натрия (НП) в дозе 12 мкг/100 г).

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД): КЭД = $Sск_{нп}/Sск_{ах}$, где $Sск_{нп}$ — площадь треугольника над кривой восстановления скорости кровотока при проведении пробы с НП, причем точки меньшего катета являются точка максимального падения скорости кровотока и точка выхода уровня скорости кровотока на плато. $Sск_{ах}$ — площадь треугольника над кривой восстановления скорости кровотока при проведении пробы с АХ, причем за меньший из катетов принимают разность между точкой окончания брадикардитического кардиального компонента и точкой восстановления скорости кровотока.

Результаты и их обсуждение. При анализе полученных результатов выявили, что введение метионина каждый день по обозначенной в эксперименте схеме не вызывает достоверных изменений массы тела животных, систолического идиастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений. Однако видна так же закономерность повышения коэффициента эндотелиальной дисфункции у животных, которым ежедневно внутрижелудочно вводили метионин в дозе 6 г/кг в течение 14 дней (КЭД равен 3,3 ± 0,3) (p < 0,05), по сравнению с группой интактных мышей (КЭД равен 1,1 ± 0,1), в группе животных с введением метионина в дозе 3 г/кг в течение 14 дней КЭД равен 2,6 ± 0,3 (p < 0,05). Выявлена тенденция к ранней смертности у мышей, получающих метионин в дозе 6 г/кг, которая составила 30 % от общей популяции.

Выводы. При моделировании метионин индуцированной эндотелиальной дисфункции с помощью внутрижелудочного введения метионина в дозе 6 г/кг и 3 г/кг 1 раз в сутки в течение 14 дней получена экспериментальная модель для изучения эндотелиопротективных эффектов различных групп фармакологических препаратов при данной модели патологии, т.к. изменения КЭД могут свидетельствовать о направленности фармакологической коррекции патофизиологических процессов, ведущих к снижению синтеза оксида азота или к снижению биодоступности оксида азота.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-118a

Новые фармакологические подходы при заболеваниях, сопровождающихся иммунологической агрессией

Павлова С. И.

ФГБОУ ВО Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, г. Чебоксары, e-mail: flavonoid@yandex.ru

Актуальность. Барьерные ткани, включая желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), являются привилегированным местом формирования Т-лимфоцитов-хелперов типа 17 (Th17). Микробиом кишечника, по-видимому, является ключевым элементом в становлении иммунного барьера: дифференцировка Th17 в кишечнике полноценно запускается комменсалами после отлучения от груди и начала прикорма. Различные факторы могут влиять на формирование Th17 в кишечнике как напрямую, так и путем «сдвига» состава микробиоты, изменяя восприимчивость к воспалению не только в ЖКТ. Это объясняет связь воспалительных заболеваний кишечника со многими болезнями, включая сердечно-сосудистые и онкологические, и позволяет рассматривать общий этиопатогенетический подход к их фармакотерапии и профилактике.

Th17-эффекторы в кишечнике контролируются различными популяциями регуляторных клеток (Treg). Несмотря на противоположные функции Treg и эффекторных Th17, их дифференцировка имеет значительное сходство. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что транскрипционный фактор RORγt экспрессируется не только эффекторными Th17, но и некоторыми регуляторными CD4+-субпопуляциями в кишечнике. Такая популяция, стабильно экспрессирующая FOXP3 и RORγt, составляет практически половину всех Treg толстой кишки. Поэтому фармакологическая блокада RORγt-зависимых механизмов может иметь как провоспалительные (например, усугубление секукинумабом болезни Крона), так и противовоспалительные эффекты, поскольку будет воздействовать на Treg и нарушать иммунную толерантность кишечника. Эти наблюдения указывают на новые пути фармакологической регуляции: поиск специфических индукторов $ROR\gamma t^+$ Tregs, или «переключателей» $ROR\gamma t^+$ Th17 / $ROR\gamma t^+$ Tregs, что является возможным их-за пластичности иммунного ответа.

Полифенольные соединения способны ингибировать протеинкиназы и влиять на активацию и реализации эффекторных функций иммунокомпетентных клеток. В публикации приведены исследования флавоноидов корней солодки и их способности манипулировать эффекторным фенотипом клеток Th17, снижая их патогенность.

Материалы и методы. Экспериментальное моделирование иммунопатологических процессов (динитрофторбензол-индуцированная контактная чувствительность, реакция трансплантант против хозяина, овальбумин-индуцированная респираторная аллергия) и генерализованной стафилококковой инфекции у мышей. Цитокины (интерлейкины (ИЛ), интерферон гамма (ИФНγ)) определяли цитофлуориметрическим методом, используя набор Mouse Th1/Th2 FlowCytomix Multiplex (Bender MedSystems, Австрия), а также на мультиплексном анализаторе с помощью набора MILLIPLEX MAP, Mouse Th17 MAGNETIC BEAD PANEL KIT (США).

Результаты. Сумма флавоноидов солодки проявляла иммуносупрессивные эффекты в различных моделях как Т-, так и В-клеточной направленности, способствовала выживанию мышей при генерализованной стафилококковой инфекции, подавляя пролиферативный ответ клеток региональных лимфоузлов, уменьшая ИЛ-2, ИЛ-4 и ИФНγ, но повышая уровни ИЛ-17 и ИЛ-10. Изоликвиритигенин на ранних сроках инфекции ингибировал продукцию цитокинов клетками лимфатических узлов, увеличивая секрецию спленоцитами IL-10, а также цитокинов-регуляторов Th17 (IL-22, IL-23, IL-17A, IL-17F, MIP-3a/CCL20).

Выводы. Иммуносупрессивные эффекты флавоноидов солодки связаны с ингибированием пролиферации лимфоцитов, изменением цитокинового баланса, свидетельствующим о «переключении» дифференцировки субпопуляций Т-хелперов, что

свидетельствует о новых возможностях фармакотерапии заболеваний с иммунологической агрессией.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-119

Влияние природных остеопротекторов и антиоксидантов на структурно-функциональные параметры сосудистой стенки у женщин с артериальной гипертензией репродуктивного возраста и в период менопаузы

Панина Е. С., Моисеева И. Я., Кустикова И. Н., Елистратов Д. Г.

ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, г. Пенза, e-mail: panina.es@mail.ru

Актуальность. Основными «поздними» проявлениями менопаузы являются обменные и дегенеративные нарушения — остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). По результатам исследований эти заболевания связаны не только с возрастом возникновения, но имеют и общие патогенетические механизмы. Данное обстоятельство заставляет обратить внимание на маркеры субклинического поражения сосудов и требует поиска новых способов для раннего и продолжительного терапевтического вмешательства у данной категории пациентов.

Цель исследования. Оценить влияние природных остеопротекторов и антиоксидантов на структурно-функциональные параметры сосудистой стенки у женщин с артериальной гипертензией (АГ) репродуктивного возраста и в период менопаузы.

Материалы и методы. В исследование было включено 130 женщин с подтвержденным диагнозом АГ 1 – 2 степени и низким сердечно-сосудистым риском. Первую группу составили 60 пациенток репродуктивного возраста (18 – 45 лет), вторую — 70 женщин в периоде менопаузы (46 – 65 лет). В каждой группе выделены три подгруппы: получающие стандартную антигипертензивную терапию (АГТ) — фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина, принимающие стандартную АГТ и «Остео-Вит D3» (АГТ/О) или комбинацию АГТ с «Остео-Вит D3» и «Дигидрокверцетин плюс» (АГТ/О/Д). Длительность наблюдения за пациентками составила 12 месяцев. Контроль артериального давления (АД) проводился методом суточного мониторирования АД (аппарат BPLab МнСДП-2) с использованием программного обеспечения Vasotens (ООО-Петр Телегин, г. Нижний Новгород). Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей сонной артерии оценивали методом ультразвукового дуплексного сканирования на аппарате GELogiqF8. Статистическая обработка и анализ полученных при исследовании данных выполнена с помощью программы StatSoft Statistica 10.

Результаты и их обсуждение. В подгруппе АГТ/О у пациенток репродуктивного возраста, в отличие от стандартной АГТ, отмечалось снижение срСАД24 (131,3 ± 5,445 против 137,6 ± 4,311, $p < 0,001$). Обращает на себя внимание снижение ТКИМ в подгруппах АГТ/О (0,768 ± 0,111 против 0,8 ± 0,13, $p < 0,05$) и АГТ/О/Д (0,78 ± 0,095 против 0,82 ± 0,101, $p < 0,05$). В группе женщин старше 45 лет выявлены более существенные изменения показателей ригидности сосудистой стенки. В подгруппе АГТ/О по сравнению со стандартной АГТ получено снижение срСАД24 (132,2 ± 3,367 против 135,8 ± 4,781, $p < 0,05$), cpdPdt24 (702,8 ± 91,73 против 849,3 ± 167,8, $p < 0,001$), cpRWTT24 (135,3 ± 9,226 против 140,4 ± 9,327, $p < 0,05$), тогда как в подгруппе АГТ/О/Д помимо снижения срСАД24 (130,8 ± 5,234 против 138,8 ± 3,617, $p < 0,001$), срПАД24 (44,76 ± 4,456 против 52,44 ± 4,292, $p < 0,001$) и cpASI24 (122,5 ± 4,312 против 164,7 ± 17,21, $p < 0,001$), отмечается снижение cpAIx24 (–32,8 ± 17,45 против –13,9 ± 21,67, $p < 0,05$), СрАДао24 (100,4 ± 4,941 против 105,8 ± 4,839, $p < 0,001$) и ТКИМ (0,96 ± 0,115 против 0,984 ± 0,131, $p < 0,05$), что свидетельствует о существенном влиянии «Дигидрокверцетин плюс» на показатели, отражающие суммарную жесткость артериального русла. Обращает на себя внимание ухудшение показателей артериальной ригидности у пациенток в период менопаузы на фоне стандартной АГТ — повышение cpAIx24 (–34,7 ± 28,61 против –52,3 ± 13,26, $p < 0,05$), СрАДао24 (98,1 ± 6,828 против 89,9 ± 4,553, $p < 0,001$).

Выводы. «Остео-Вит D3» и «Дигидрокверцетин плюс» при добавлении к стандартной АГТ улучшают структурно-функциональные параметры сосудистой стенки у женщин с АГ и могут быть рекомендованы для ранней профилактики ССЗ и остеопороза у женщин в молодом возрасте и в лечении менопаузального симптомокоплекса.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-119a

Дизайн, синтез и изучение анксиолитической активности новых пирроло[1, 2-*a*]пиразин-содержащих лигандов TSPO

Пантилеев А. С., Мокров Г. В., Рыбина И. В., Яркова М. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: and.pantileev@academpharm.ru

Актуальность. Современная стратегия фармакологической регуляции транслокаторного белка 18 кДа (TSPO) рассматривается как научная основа для создания анксиолитиков, обладающих существенным превосходством над бензодиазепинами, действие которых сопровождается седативным влиянием, миорелаксацией и побочными эффектами в виде атаксии, нарушений памяти, синдрома отмены и зависимости. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» ранее был выявлен лиганд TSPO пирроло[1, 2-*a*]пиразинового ряда ГМЛ 1, показавший выраженную анксиолитическую активность в стандартных животных тестах.

Цель. Целью данного исследования является поиск новых лигандов TSPO с пирроло[1, 2-*a*]пиразиновым ядром, обладающих высокой аффинностью к белку TSPO, анксиолитической активностью, высокой эффективностью и безопасностью, а также благоприятным профилем ADMET-параметров.

Материалы и методы. Для генерации фармакофоров в данном исследовании был использован пакет программ Schrodinger Phase. Молекулярный докинг был проведен в программе Glide v8.1 с использованием 3D-структуры TSPO мыши в комплексе с селективным лигандом PK-11195 (PDB ID: 2MGY). ADMET-параметры были рассчитаны в программе QikProp v6.8, а токсикологические параметры были оценены при помощи программы ADMETlab 2.0. Синтез соединений осуществлялся с использованием пирролфенилкетона, эфира 2-азидоакриловой кислоты и различных аминов. Строение веществ подтверждали методом ЯМР-спектроскопии (Bruker Fourier 300). Анксиолитическую активность веществ оценивали на мышах Balb/C и ICR в тестах «открытое поле» (ОП) и «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ).

Результаты и их обсуждение. На первом этапе была создана библиотека наиболее перспективных известных лигандов TSPO. Затем была сгенерирована уточненная фармакофорная модель лигандов TSPO, включающая гидрофобные области и ароматические ядра, доноры и акцепторы водородной связи. Для *in silico* скрининга были использованы различные производные 1 фенилпирроло[1, 2-*a*]пиразин-3-карбоксамидов, содержащие при амидном атоме азота линейные и циклические алкильные, арильные, гетарильные, бензильные или арилалкильные группы с различными заместителями в ароматических кольцах, остатки аминокислот или их производные по карбоксильной группе. Отобранные по результатам молекулярного моделирования и оценки расчетных параметров наиболее перспективные соединения были синтезированы из 1-фенилпирроло[1, 2-*a*]пиразин-3-карбоновой кислоты и соответствующих аминокомпонентов. Полученные вещества анализировались *in vivo* на наличие анксиолитической активности в тестах ОП и ПКЛ. Лучшие результаты по биологической активности продемонстрировало бензгидрильное производное ГМЛ-102, показавшее наличие анксиолитического действия в широком интервале доз (0,1 – 5,0 мг/кг) в обоих используемых тестах. Активным также были диалкильное и циклоалкильное производные ГМЛ-12 и ГМЛ-107 (0,1 – 1,0 мг/кг). Для алкоксиарилалкильных соединений ГМЛ-104 и ГМЛ-105 отмечалась лишь тенденция к наличию активности. Большинство аминокислотых производных показали отсутствие активности или даже анксиогенное действие. Исключением стали производные фенилаланина ГМЛ-106 и ГМЛ-113, обладавшие анксиолитическим эффектом в дозах 0.5–5.0 мг/кг.

Выводы. Синтезирована новая группа 1-фенилпирроло[1, 2-*a*]пиразин-3-карбоксамидов, обладающих высокой аффинностью к белку TSPO и благоприятным профилем ADMET-характеристик. Некоторые из соединений проявили

анксиолитическую активность в тестах на мышах. Отобрано соединение-лидер ГМЛ-102 для дальнейшей разработки в качестве потенциального анксиолитического средства.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-120

Создание экспериментальной модели рестриктивной кардиомиопатии у мышей линии FLNC

Патраханов Е. А., Покровский В. М., Карагодина А. Ю., Екимова Н. В., Воронина Д. Г., Сушкова Д. Н., Лебедев П. Р., Жунусов Н. С., Степенко Ю. В.

ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия, e-mail: pateval7@gmail.com

Актуальность. Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) представляет собой сердечную патологию, которая характеризуется диастолической дисфункцией, повышенной жесткостью миокарда и уменьшением наполнения желудочков. Получение трансгенных животных является мощным инструментом физиологических, фармакологических и генетических исследований. Широкий выбор трансгенных животных, таких как козы, коровы, кролики и особенно мыши, способствует решению большого спектра биомедицинских задач. Так, трансгенные линии лабораторных животных могут служить репрезентативной тест-системой для прецизионного изучения патогенеза заболеваний, а также для изучения эффективности и безопасности лекарственных средств. Более того, применение трансгенеза является одним из путей получения продуцентов рекомбинантных белков для нужд фармацевтической промышленности.

Цель исследования. Получение гетерозиготной модели трансгенной линии FLNC мышей путем проведения микроинъекций в оплодотворенные яйцеклетки.

Материалы и методы. Эксперимент был проведен на 500 3-недельных самках мышей линий и CD-1, служивших донорами оплодотворенных яйцеклеток.

Для индукции гиперовуляции животных обрабатывали в соответствии со схемой последовательной гормональной обработки Фоллимагом. После инъекции Хорулона животные были эвтаназированы для получения оплодотворенных яйцеклеток. Из яйцеводов каждой самки было вымыто от 8 до 20 зигот. За время эксперимента было вымыто 5000 яйцеклеток.

После проведения микроинъекций в полость оплодотворенной яйцеклетки подготовленной самке имплантируют микрохирургическим путем от 10 до 15 яйцеклеток, у которой вызывают ложную беременность скрещиванием с вазэктомированным самцом.

Эмбрионы развиваются только из введенных яйцеклеток, и мышата рождаются спустя примерно трех недель после момента имплантации. Для идентификации трансгенных животных выделяют ДНК из маленького кусочка хвоста, уха и тестируют ее на наличие трансгена с помощью блот-гибридизации по Саузерну методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты и обсуждение. При окончании 10-недельного эксперимента было проведено 100 операций, вымыто 1100 яйцеклеток. Путем проведения секвенирования было доказано получение 3 генетически-модифицированных животных. При проведении анализа представленных результатов, можно увидеть высокую эффективность проведенной работы, а также высокую скорость выполнения проекта.

Выводы. В результате проведенной работы была получена когорта гетерозиготных трансгенных мышей. Полученная экспериментальная линия может быть использованы при исследовании в кардиологии. В дальнейшем наша эксперименты могут быть направлены на доклинические испытания инновационных препаратов.

Благодарность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки Российской Федерации, Соглашение № 075-15-2021-1346.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-120a

Влияние пептидного фрагмента β-изгиба 4-ой петли NGF — соединения ГК-2 на микроциркуляцию крови в ишемизированной скелетной мышце

Пекельдина Е. С., Цорин И. Б., Ефимова А. О., Сазонова Н. М., Крыжановский С. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: pekeldinaes@mail.ru

Актуальность. Хронические ишемические состояния, в том числе хроническая ишемия нижних конечностей, занимают одно из лидирующих положений в структуре летальности в экономически развитых странах мира. Одним и актуальных подходов к лечению такого рода патологии является создание биоподобных препаратов — индукторов ангиогенеза, созданных на основе фундаментальных представления о внутриклеточных механизмах, регулирующих процессы роста и ветвления сосудов. В результате многолетних фундаментальных исследований в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» был синтезирован короткий пептидный фрагмент 4-ой петли фактора роста нервов (NGF) — соединение ГК-2, обладающее свойствами агониста TrkA рецепторов, которые экспрессируются, в том числе, в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и регулируют процессы ангиогенеза.

Цель. В модельных экспериментах, воспроизводящих ишемию задней конечности у крыс, изучить влияние агониста TrkA-рецепторов, короткого пептидного фрагмента β-изгиба 4-ой петли фактора роста нервов (NGF) — соединения ГК-2 на микроциркуляцию крови в ишемизированной скелетной мышце.

Материалы и методы. Животные были рандомизированы на 2 группы: 1 — контроль с ишемией задней конечности (n = 8); 2 — животные с ишемией задней конечности, получавшие ГК-2 (n = 8). Оценку микроциркуляции в тканях организма проводили методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью компьютеризированного лазерного анализатора «ЛАКК-ОП2» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 3.0.2.395. Световодный зонд фиксировали на средней трети двухглавой мышцы бедра, измерения проводили до резекции бедренной артерии и через 1 и 14 суток после нее в трех точках на каждой конечности. Ишемию задних конечностей у крыс вызывали путем одномоментной резекции участка бедренной артерии, после чего рану послойно ушивали. Соединение ГК-2 (1 мг/кг) вводили в/б, в течение 14 дней от момента резекции бедренной артерии. Первую инъекцию осуществляли через 1 час после окончания операции. Для определения значимости различий использовали дисперсионный анализ повторных измерений с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Ньюмену-Кейлсу.

Результаты и их обсуждение. Показано, что в контрольной и основной группах животных, до резекции бедренной артерии различия между конечностями в интенсивности микроциркуляции крови отсутствовали. Выявленное на 1 сутки после операции существенное различие в показателях перфузии между интактной и оперированной конечностями к 14 суткам в обеих группах уменьшалось. Однако в контрольной группе это восстановление было частичным, тогда как у крыс, получавших соединение ГК-2, различие микроциркуляции в интактной и ишемизированной конечностями практически исчезало. Так, если у животных, получавших соединение ГК-2, оно составляло 0,15 ± 0,19 перф.ед. ($p > 0{,}05$), то в контрольной группе 3,78 ± 0,19 перф.ед. ($p \leq 0{,}05$). Можно полагать, что восстановление показателя перфузии под влиянием соединения ГК-2 связано с тем, что оно, активируя TrkA-рецепторы, запускает сопряженный с ними PI3K-Akt внутриклеточный сигнальный путь и таким образом усиливает ангиогенез в ишемизированной мышечной ткани.

Выводы. В условиях модели ишемии задней конечности у крыс соединение ГК-2 способствует восстановлению уровня микроцикуляции крови в зоне ишемии и тем самым оказывает противоишемическое действие, которое, по-видимому, связано с агонистическим влиянием соединения в отношении TrkA-рецепторов.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-120b

Изменения поведения у мышей двух линий с разным весом мозга в ответ на ряд фармакологических-препаратов

Перепелкина О. В., Полетаева И. И.

ФГБОУ высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва, e-mail: ingapoletaeva@mail.ru

Актуальность. Анализ механизмов поведения в аспекте его генетической основы в настоящее время резко смещен в сторону исследования поведения у животных с искусственным изменением экспрессии генетических элементов (нок-ины

и нокауты), участвующих в сигнальных каскадах, связанных с нейробиологическими процессами. Однако селекционные эксперименты, как классический генетический подход в решении вопросов формирования поведения, остаются, тем не менее, важным компонентов исследования в нейробиологии. Это относится, в частности, к исследованиям роли относительного веса мозга в выполнении когнитивных тестов, на которое могут влиять различия в реакции на новизну, уровень исследовательской активности, тревожность и др., эффекты фармакологических агентов в зависимости от генотипа также могут различаться.

Целью сообщения — анализ различий в реакции на ряд лекарственных средств у мышей, различающихся по весу мозга.

Материалы и методы. Анализировали поведение мышей с большим (БМ) и малым (ММ) относительным весом мозга при решении ими теста на поиск входа в укрытие (ТПВУ). Животное ищет путь в комфортную часть камеры при его маскировке. В закрытом крестообразном лабиринте (ЗКЛ, по Р. М. Салимову), оценивали их исследовательскую активность, и атомосетина.

Результаты и их обсуждение. Этанол оказал противоположное влияние на «рисунок» исследовательской активности в ЗКЛ у БМ vs ММ, причем изменения поведения были выражены сильнее у мышей ММ. Введение метилглиоксаля (продукта обмена глюкозы) выявило более четко выраженное изменение «рисунка» посещения рукавов ЗКЛ у мышей линии ММ, что связано с анксиогенным эффектом этого соединения. Выявление анксиогенного эффекта метилглиоксаля не совпадает с данными, полученными на мышах инбредных линий с его анксиолитическим эффектом. Решение ТПВУ после метилглиоксаля было менее успешным, что было особенно сильно выражено у мышей ММ. Дипептид GK-2 (любезно предоставленный Т. А. Гудашевой) не обнаружил значимых изменений поведения у 3 мес. мышей БМ и ММ, хотя незначительные по «размаху» изменения поведения у БМ и ММ по сравнению с контрольными группами были обратными по знаку — у БМ отмечалось ухудшение выполнения, у ММ — улучшение решения теста. Доля 8 мес мышей (5 дн. введение пептида, 0,1 мг/кг), решивших тест на поиск входа в укрытие, после введения препарата, как и латентный период решения выявили меньшую успешность выполнения теста у БМ, по сравнению с контролем, тогда как у ММ реакция на пептид была противоположной по знаку. Атомоксетин оказал противоположное влияние на выполнение ТПВУ у мышей БМ (ухудшение) и ММ (улучшение). Сложность оценки этих данных заключается также в том, что некоторое ухудшение выполнения данного теста у мышей БМ может объясняться ослаблением их оборонительной мотивации (на основе которой происходит выполнение этого теста) — они меньше боялись яркого освещения.

Выводы. Использование мышей БМ и ММ, оценки эффектов фармакологических агентов выявляет противоположные по знаку эффекты, что должно дополнить характеристику используемых веществ в плане их влияния на поведение.

Работа поддержана грантом РНФ № 23-25-00042.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-121

Поиск *in silico* соединений с психотропной активностью с использованием нейросетевого моделирования

Перфильев М. А., Васильев П. М., Мальцев Д. В., Кочетков А. Н., Магомедова К. Р., Исаева Ю. В.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, e-mail: maxim-fire@yandex.com

Актуальность. Разработка новых препаратов с анксиолитическим или антидепрессивным действием является весьма актуальной проблемой. В многочисленных исследованиях показана эффективность методов машинного обучения в поиске новых фармакологически активных веществ, в том числе методов на основе докинга и технологии искусственных нейронных сетей. В связи с этим, актуальной задачей является построение нейросетевой модели на основе спектра энергий множественного докинга, виртуальный скрининг с ее помощью уровня психотропной активности новых азотсодержащих гетероциклических соединений и последующая экспериментальная проверка результатов прогноза в тесте *in vivo*, что позволит существенно повысить эффективность поиска новых веществ с ансиолитической активностью.

Цель. Прогноз с помощью нейросетевой модели на основе множественного докинга для производных бензимидазола и хиназолина внешнего психотропного эффекта, индуцированного активацией ГАМК$_A$ рецептора, проверка точности компьютерного прогноза в эксперименте.

Материалы и методы. Прогноз психотропной активности изучаемых соединений был выполнен с применением консенсусной модели из 7 нейронных сетей с помощью программы Statistica 7. Расчетная прогностическая точность модели при классификации соединений с выраженной активностью составила F_0 = 96.4 %. В качестве обучающих и прогнозных выборок выступали матрицы аффинности, полученные в ходе ансамблевого докинга, выполненного в программе AutoDock Vina 1.1.1. Формирование 27 областей для докинга соединений по всему пространству ГАМК$_A$ рецептора было выполнено с помощью программы MSite v21.04.22. 3D структуры 5 производных хиназолина, 6 производных бензимидазола и препарата сравнения диазепама были построены и оптимизированы с помощью методов молекулярной механики и квантовой химии в программах MarvinSketch 17.1.23 и MOPAC2012. Было проведено два экспериментальных исследования для подтверждения точности и адекватности компьютерного прогноза. Эксперименты проводили на белых беспородных мышах-самцах с использованием базового поведенческого теста «Открытое поле». Статистическая обработка данных выполнена с помощью непараметрического *U*-критерия Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. Нейросетевой прогноз показал, что все производные бензимидазола будут демонстрировать достаточно высокий уровень психотропной активности, а в ряду производных хиназолина только одно соединение должно обладать выраженной активностью. Экспериментальное изучение новых веществ в поведенческом тесте «Открытое поле» показало следующее: 1) 5 производных бензимидазола из 6 демонстрируют уровень активности, сопоставимый с препаратом сравнения диазепамом (точность прогноза F_0 = 83 %); 2) 1 производное хиназолина из 5 оказалось сопоставимо по уровню активности с препаратом сравнения диазепамом (точность прогноза F_0 = 100 %). Таким образом, общая точность прогноза психотропной активности для 11 соединений обоих рядов составила 90.9 %.

Выводы. Предложенная методика прогнозирования обладает высокой эффективностью и может быть рекомендована для целенаправленного *in silico* поиска инновационных лекарственных соединений с различными видами фармакологического действия.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121060700050-2 «Разработка методологии компьютерного поиска фармакологически активных соединений на основе множественного докинга и технологии искусственных нейронных сетей».

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-121a

К вопросу о моделировании глаукомы у кроликов

Петухов С. С., Федорова Е. В., Ивановский А. С., Лазорянц О. Э., Тюшина А. Н.

Центр трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, Ярославль

Актуальность. Моделирование патологических состояний и заболеваний человека на эксперимегальных животных — неотъемлемая сторона деятельности фармаколога. Не является исключением из этого правила глаукома, заболеваемость которой растет во всем мире. Важнейшее звено патогенеза глаукомы — повышение внутриглазного давления (ВГД), а его снижение — это базисное понятие в ее терапии.

Цель исследования: на базе литературных данных воспроизвести модель устойчивого повышения ВГД у кроликов.

Материалы и методы. Всего в эксперименте было задействовано 32 кролика породы советская шиншилла и 6 кроликов-альбиносов массой тела 3–3,5 кг. Все манипуляции на глазу кроликов проводились врачом-офтальмологом под общей анестезией. ВГД животных определялось с помощью ветеринарного тонометра TonoVet компании Icare.

Результаты и их обсуждение. Анализ научной литературы показал, что технически наиболее простой и относительно малотрудоемкой является кортикостероидная модель заболевания. Одним из наиболее современных ее вариантов является двухкратное введение суспензии триамцинолона в дозе 4 мг (объем введения 0,1 мл) в стекловидное тело глаза. Повтор введения через 7 дней. Описывалось развитие стойкое офтальмогипертензии на 7 – 14 сутки с длительностью не менее месяца. Данная методика была воспроизведена на 12 кроликах породы советская шиншилла, однако получить стабильное повышение ВГД у кроликов не получилось. У интактных кроликов ВГД колебалось в пределах 11 – 17 мм рт.ст., после второй инъекции триамцинолона на 14 – 21 день эксперимента только у 3 животных (25 %) ВГД было выше 20 мм рт.ст. (21 – 35 мм рт.ст.), а затем нормализовалось в течение 4 – 7 дней. Максимальное среднее значение ВГД поднялось с исходных 14,1 ± 0,6 мм рт.ст. до 18,3 ± 2,7 мм рт.ст. на 21 день опыта ($p > 0,05$). Поскольку во многих работах по моделированию глаукомы преимущественно используются кролики-альбиносы, было решено провести серию экспериментов на них (всего 6 кроликов). Полученные результаты принципиально не отличались от тех, что были получены на кроликах породы советская шиншила.

Было решено модифицировать методику за счет повышения дозы триамци-нолона в 2 раза: до 4 введений (2 раза в неделю). Повысить объем вводимого содержимого не представлялось возможным из-за вероятного повреждения стекловидного тела. Однако увеличение дозы триамцинолона в 2 раза не привело к значимым результатам: из 8 кроликов лишь у 3 было отмечено увеличение ВДГ, причем у одного оно понялось однократно до 20 мм рт.ст., у остальных двух — до 28 мм рт.ст. (3 суток) и 33 мм рт.ст. (до 5 суток).

Нарушение оттока крови от глаза по венозному руслу один из способов моделирования глаукомы у животных. С этой целью 6 кроликам в переднюю камеру глаза однократно был введен 0,1 мл (2 мг) веносклерозирующего средства лауромакрогол 400 (этоксисклерол). Уровень ВГД более 20 мм рт.ст. (22 и 24 мм рт.ст.) был зарегистрирован только у двух кроликов на 3 сутки после введения этоксисклерола. На 4 и 5 сутки уровень ВГД у данных кроликов нормализовался.

Механизм моделирования глаукомы при введении мелкодисперсного каолина в переднюю камеру глаза кролика основан на нарушении оттока из нее внутриглазной жидкости. Для этой цели 6 кроликам в переднюю камеру глаза однократно был введен 0,1 мл 2 % суспензии (2 мг) мелкодисперсного каолина. В данной серии экспериментов уровень ВГД достоверно и устойчиво повышался в опытном глазе с 3-их по 30-е сутки после введения каолина. Увеличение ВГД более 20 мм рт.ст. (22 – 52 мм рт.ст. в разные сроки эксперимента) наблюдалось у 5 животных из 6.

Вывод. Таким образом, «каолиновая» модель офтальмогипертензии была рекомендована для анализа терапевтической активности новых средств для лечения глаукомы.

Данное исследование было поддержано Министерством просвещения Российской Федерации (государственное задание 073-00077-21-02 «Разработка инновационного препарата против глаукомы на основе селективного ингибирования карбоангидразы II», регистрационный номер 730000Ф.99.1. БВ10АА00006).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-122

NMDA-рецептор как фармакологическая мишень

Пиотровский Л. Б., Брусина М. А.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, e-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru

Для нейротропных препаратов одной из главных мишеней являются рецепторы, участвующие в химической передаче нервного импульса, избирательно активируемые данным нейротрансмиттером. Одним из таких рецепторов является NMDA-рецептор — наиболее важный из ионотропных рецепторов глутамата. Однако достичь должного уровня лекарственного обеспечения патологий, связанных с нарушением его функций, до сих пор не удалось. При этом многолетние исследования NMDA-ергической передачи показали, что ее нельзя выключать, а можно лишь аккуратно модулировать.

Более чем за 60 лет изучения глутаматных рецепторов не было найдено, кроме мемантина, никаких клинически пригодных избирательно действующих препаратов. Только отсутствие в клинической практике необходимых препаратов заставляет использовать другой NMDA блокатор — кетамин. Хотя в некоторых работах и описываются бис-четвертичные аммониевые соединения как избирательные блокаторы каналов NMDA- и AMPA-рецепторов в ЦНС, всерьёз рассматривать их как потенциальные препараты для системного введения нельзя. Все перечисленные выше препараты относятся к блокаторам ионного канала рецептора, но основной структурной единицей любого рецептора, определяющей избирательность его действия, является «узнающий сайт», а ионный канал представляет собой лишь механизм реализации действия агониста на рецептор.

Вещества, действующие на узнающий сайта NMDA-рецепторов (ортостерические лиганды), представляют собой двухосновные аминокислоты, очень плохо (если вообще) проникающие через ГЭБ. И часто исследовать их можно только при прямом введении в мозг. Однако такой тип введения в практической медицине использоваться не может, поэтому приходится использовать обходные пути — создание систем их доставки через ГЭБ.

Использование ортостерических препаратов NMDA-рецепторов связано еще с несколькими проблемами. Во-первых, при связывании с полными агонистами глутаматный NMDA-рецептор достаточно быстро достигает состояния десенситизации. Другой ключевой проблемой при использовании ортостерических препаратов, является то, что они могут, в той или иной степени, связываться с гомологичными белками, имеющими сходный сайт связывания. Следовательно, ортостерические препараты должны, с одной стороны, обладать очень высоким сродством к данной мишени. Но, с другой стороны, для предотвращения эффекта десенситизации нужно использовать только лиганды, обладающих относительно низкой внутренней активностью. Достичь поставленную цель можно с использованием веществ, проявляющих свойства частичных агонистов данного рецептора.

Поэтому необходимо создать систему оценки активности и отбора высокоактивных ортостерических лигандов, причем важной задачей явится разработка системы выявления и отбора частичных агонистов рецептора. Второй важной задачей явится создание транспортных форм для наиболее активных и интересных соединений. Решение этой задачи возможно или созданием подходящего носителя, или синтезом молекул-пролекарств.

Выполнение этого плана позволит создать новый класс лекарственных препаратов, регулирующих функции NMDA-рецепторов через лиганд-узнающий сайт. Важность решения этой задачи подчеркивается тем, что на сегодняшний день практически единственными клинически доступными препаратами для регулирования функций NMDA-рецепторов являются, как уже отмечалось выше, каналоблокаторы мемантин и адамантин. Формально таковым же является и кетамин, однако его применение в клинике все-таки ограничено.

Работа выполнена по ГЗ FGWG-2022-0004 Минобрнауки России 2022 – 2025.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-122a

Активность бутирилхолинэстеразы как специфический маркер злокачественной трансформации клеток Bhas42

Плигина К. Л., Жанатаев А. К., Дурнев А. Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: kirapligina@yandex.ru

Актуальность. Тест на клеточную трансформацию клеток *in vitro* является чувствительной краткосрочной тест-системой для определения потенциальной канцерогенности лекарственных средств, а также используется в качестве уточняющего дополнительного теста в случае выявления в тестах на генотоксичность неоднозначных результатов. Для оценки трансформации во всех протоколах используется подсчет очагов (foci), формируемых трансформированными клетками. Основная проблема, возникающая при морфологическом анализе — высокий процент субъективизма при классификации очагов по типам, и как следствие, ложноположительные или ложноотрицательные заключения. В связи с этим представляется актуальным

поиск специфического маркера, позволяющего селективно идентифицировать трансформированные клетки. Согласно литературным данным одной из особенностей трансформированных клеточных линий является высокая активность фермента группы эстераз — бутирилхолинэстеразы (БХЭ), что может быть использовано в качестве специфического маркера.

Цель. Разработка протокола цитохимической детекции активности БХЭ в культуре клеток Bhas 42.

Материалы и методы. Клетки линии Bhas 42 выращивали согласно стандартному протоколу. Для индукции трансформации клетки подвергали воздействию 3-метилхолантрена, рассевали в планшеты и культивировали в течение 21 дня с периодической сменой культуральной среды. Далее с подбором оптимальных условий фиксации и окрашивания проводили эксперименты по адаптации гистохимического метода Карновского – Рутса детекции БХЭ.

Результаты и их обсуждение. Наилучшие результаты достигнуты при фиксации культур непосредственно в планшетах 4 % параформальдегидом и усилением окраски 3,3-диаминобензидин тетрагидрохлоридом. Растущие конфлюэнтным монослоем нетрансформированные клетки Bhas 42 не проявляли активности бутирилхолинэстеразы. Морфологически трансформированные клетки очаги проявили повышенную активность бутирилхолинэстеразы — наблюдалась устойчивая ярко-коричневая окраска по всей цитоплазме. При этом не все сформировавшиеся очаги клеток демонстрировали активность БХЭ. Сопоставление уровней трансформированных очагов в интактной культуре, оценённых при окраске по Гимза и по активности БХЭ показали значительно более низкий уровень спонтанной трансформации во втором случае. Повышенная активность БХЭ наблюдалась не только в клетках, сформировавших очаги, но также и в группах клеток, растущих монослоем, являющихся предположительно потенциально трансформированным очагом.

Выводы. Разработан цитохимический способ выявления активности БХЭ в клетках перевиваемых культур. На примере клеток линии Bhas 42 показано, что очаги злокачественно трансформированных клеток характеризуются высоким уровнем активности БХЭ. Полученные данные позволяют рассматривать активность БХЭ в качестве селективного маркера при проведении используемого в доклинической оценки безопасности лекарственных средств теста на трансформацию *in vitro*, в целях увеличения его чувствительности и специфичности.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-123

Фармакологическое обоснование разработки низкомолекулярных миметиков NGF и BDNF в качестве средств лечения ишемического инсульта

Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А., Середенин С. Б.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: povarnina@gmail.com

Актуальность. Разработка новых стратегий лечения ишемического инсульта, сочетающих нейропротекцию и нейрорегенерацию — одна из наиболее актуальных проблем фармакологии. Как перспективный подход рассматривается использование в качестве фармакотерапевтической основы нейротрофинов NGF и BDNF, которые активируют в условиях ишемии эндогенные защитные и репаративные механизмы. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова под руководством академика РАН С. Б. Середенина и член-корреспондента РАН Т. А. Гудашевой были созданы димерные дипептидные миметики отдельных петель NGF и BDNF [Патент РФ № 2410392, 2010; Патент США US 9, 683,014 B2, 2017; Патент ЕПВ EP 2397488, 2019; Патент КНР CN 102365294 B, 2016]. Эти соединения в экспериментах *in vitro* селективно активировали специфические для полноразмерного нейротрофина TrkA или TrkB рецепторы соответственно и проявляли нейропротекторную активность в микро-наномолярных концентрациях (Gudasheva T. A. et al., 2020; Антипова Т. А. и др., 2022).

Цель настоящего исследования — фармакологическая разработка соединений, сочетающих нейропротекторные и нейрорегенеративные свойства, в ряду дипептидных миметиков NGF и BDNF.

Материалы и методы. Миметики NGF и BDNF синтезированы в отделе химии лекарственных средств. Ишемический инсульт моделировали обратимой внутрисосудистой окклюзией средней мозговой артерии (ОСМА) у крыс Wistar. Дипептиды вводили внутрибрюшинно в дозах 0,1 – 2 мг/кг в течение 7 или 21 дня после операции. Неврологический статус животных оценивали на 3-и и 6-е сутки в тесте стимулирования конечностей. На 7-е сутки определяли объем инфаркта мозга с помощью морфометрии срезов, окрашенных хлоридом 2,3,5-трифенилтетразолия и иммунореактивность к маркерам нейрогенеза (Ki-67) и синаптогенеза (синаптофизин, PSD-95) с помощью Вестерн-блот анализа. Память и депрессивно-подобное поведение оценивали соответственно в тесте распознавания нового объекта и тесте вынужденного плавания через 30 дней после ОСМА.

Результаты и их обсуждение. Наиболее выраженной нейропротекторной активностью на модели ОСМА при субхроническом введении обладали миметики наиболее экспонированных 4-х петель NGF и BDNF, ГК-2 и ГСБ-106 соответственно, которые снижали объем инфаркта мозга примерно на 60 %. Оба дипептида сохраняли активность при стартовом введении через 24 ч после ОСМА, что позволило предположить у них нейрорегенеративные свойства. Эти свойства были подтверждены — показано, что как ГК-2, так и ГСБ-106 восстанавливают сниженный нейрогенез в гиппокампе ишемизированного полушария крыс с ОСМА, а также стимулируют синаптогенез в стриатуме. При хроническом введении после ОСМА ГК-2 и ГСБ-106 полностью нормализовали ухудшенную память, а также депрессивно-подобное поведение. Дипептид ГК-2 был отобран для дальнейшей разработки. Созданная в лаборатории готовых лекарственных форм под руководством профессора Алексеева К. В. лекарственная форма ГК-2 на модели ОСМА у крыс не уступала фармацевтической субстанции и превосходила препарат сравнения мексидол как по выраженности эффектов, так и по активным дозам. Установлено, что ГК-2 лишен основных побочных эффектов полноразмерного NGF — не вызывает гиперальгезии, потери веса, не обладает просудорожной активностью. В исследованиях острой и хронической токсичности ГК-2 не выявлено эффектов, препятствующих его клиническим исследованиям. Показано, что ГК-2 проникает через ГЭБ и определяется в головном мозге.

Выводы. Димерный дипептидный миметик NGF ГК-2 перспективен для разработки на его основе лекарственного средства с нейропротекторными и нейрорегенеративными свойствами для лечения ишемического инсульта.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-123a

Методический подход к изучению корректоров церебральной постишемической патологии в эксперименте

Погорелый В. Е., Макарова Л. М.

Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава, г. Пятигорск, e-mail: nomus.14@mail.ru

Актуальность. Все более широкое внедрение в клиническую практику тромбэктомии и тромболизиса в лечении ишемического инсульта обуславливает особую актуальность разработки средств, предотвращающих развития постишемических патологических изменений в головном мозге.

Цель. На основании собственного многолетнего опыта предложить методический подход к оценке эффективности применения потенциальных нейропротекторов в качестве корректоров постишемической патологии в головном мозге.

Материалы и методы. Проведен анализ влияния на постишемические изменения в головном мозге соединений различных классов: производных нейроактивный аминокислот, 3-оксипиридина, диметиламиноэтанола, аповинкаминовой кислоты, сульфонилмочевины и др. Исследования проведены на крысах-самцах линии Вистар массой 200 – 220 г и кошках мужского пола массой 3,3 – 3,5 кг. Для моделирования ишемии головного мозга использовали окклюзию сонных артерий с одновременным снижением системного артериального давления (САД) до 40 мм рт.ст. в течении 12 мин. Выбор критериев и показателей для исследования защитного действия на головной мозг в постишемическом периоде осуществлялся с учетом патогенетических факторов реперфузионного повреждения (гемодинамические и метаболические нарушения, повышение про-

ницаемости сосудов головного мозга). Коагуляцию крови предотвращали введением гепарина (500 ед/кг). Статистическую обработку результатов проводили внутри серий по *t*-критерию Стьюдента (методом попарных сравнений), между сериями — по критерию инверсий Вилкоксона – Манна – Уитни, с применением стандартного пакета программ «Statistika» для Windows и «Mikrosoft Excel».

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов экспериментальных исследований свидетельствует о необходимости изучения потенциальных нейропротекторов на динамику постишемических нарушений церебрального кровообращения не менее чем в течение 60 мин при оценке выраженности постишемических феноменов и не менее чем 120 мин при изучении показателей метаболизма (показатели кислотно-щелочного равновесия (КЩР), кислородного и углеводного обменов) и проницаемости сосудов головного мозга. Рассматривая ПОЛ в плане причино-следственных связей, определяющих постишемическое повреждение мозга, следует подчеркнуть вторичность ПОЛ. Роль первичных факторов играют преимущественно нарушение энергообеспечения процессов клеточного гомеостаза и истощение потенциала антиоксидантных систем нейронов. Мы рекомендуем нейропротекторную активность соединений как корректоров постишемических нарушений оценивать комплексно с использованием следующих подходов: регистрация мозгового кровотока, САД, определение сопротивления церебральных сосудов; воспроизведение острых изменений САД для исследования ауторегуляторных реакций сосудов мозга; определение КЩР крови; исследование кислородного обмена; определение основных параметров энергетического обмена (глюкоза, пируват, лактат, утилизация кислорода, глюкозы и лактата мозгом); определение проницаемости капилляров.

Выводы. Предложена концепция экспериментального изучения нейропротекторов с учетом основных патогенетических звеньев постишемических нарушений в головном мозге. Для получения объективной оценки мы рекомендуем использование определенного сочетания критериев эффективности в динамике (влияние на выраженность постишемических феноменов мозгового кровотока на 5, 15, 30 и 60 мин реперфузии, влияние на сохранность ауторегуляторных реакций церебральных сосудов спустя 60 мин после ишемии, влияния на показатели КЩР, углеводного и кислородного обмена в артериальной крови и венозной крови, а также влияние на транскапиллярный обмен на 15, 60 и 120 мин реперфузии.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-124

Сравнительное исследование проникновения rhHSP70 человека, меченного ^{125}I, в зависимости от пути введения в головной мозг у мышей взрослого и неонатального периода

Покровский В. М., Патраханов Е. А., Степенко Ю. В. Карагодина А. Ю., Казбан Н. Е., Лебедев П. Р.

ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия e-mail: vmpokrovsky@yandex.ru

Актуальность. Лечение гипоксически-ишемических состояний неонатального периода является важной медико-социальной проблемой ввиду отсутствия эффективной коррекции патологического состояния, а также его последствия.

HSP 70, являющийся одним из белков-фолдеров защищающих клетку в различных стрессовых условиях является перспективным соединением для коррекции патологических состояний, ассоциированных с эпизодами гипоксии в неонатальном периоде.

Цель. Изучить проникновение rhHSP70 человека, меченного ^{125}I, в зависимости от пути введения в головной мозг у мышей взрослого и неонатального периода.

Материалы и методы. Рекомбинантный белок Hsp70 был произведен в штамме *E. coli BL21*. В исследовании на мышах неонатального возраста линии CD-1 (P7) в зависимости от выбранного пути введения белка были сформированы 3 экспериментальные группы: пероральное введение (n = 9), интраперитонеальное (n = 9), подкожное введение (n = 9) в дозе 0,25 мг/гр в каждом случае. Анализ распределения меченного белка в образцах ткани после некропсии проводился на жидкостном сцинтилляционном альфа-бета радиометре TRI-CARB 5110 TR (PerkinElmer) с использованием гамма-виал. Животные в каждой из групп выводились из эксперимента в контрольных точках 1, 4 и 24 часа (n = 3). После выведения из эксперимента у каждого животного для исследования отбирались следующие органы и ткани: кровь, сердце, головной мозг (ГМ), легкие, печень, почки, селезенка, мочевой пузырь (МП), щитовидная железа (ЩЖ).

В исследовании на взрослых мышах использовались самки линии CD-1 2 месячного возраста. в зависимости от выбранного режима доставки препарата были сформированы 3 экспериментальные группы: пероральное введение (n = 3), интраперитонеальное введение (n = 9), подкожное введение (n = 9) в дозе 0,25 мг/гр. Анализ распределения меченного белка в образцах ткани после некропсии проводился на жидкостном сцинтилляционном альфа-бета радиометре TRI-CARB 5110 TR (PerkinElmer) с использованием гамма-виал. Животные в каждой из групп выводились из эксперимента в контрольных точках 1, 4 и 24 часа (n = 3). После выведения из эксперимента у каждого животного для исследования отбирались следующие органы и ткани: кровь, сердце, головной мозг (ГМ), легкие, печень, почки, селезенка, мочевой пузырь (МП), щитовидная железа (ЩЖ).

Результаты и их обсуждение. Концентрация меченного rhHSP70 в головном мозге у животных неонатального периода в процентном соотношении от введенной дозы в разные временные точки составили следующие значения: Интраперитонеальное введение 0,5 %; 0,6 %; 0,2 % на 1,4,24 час после введения соответственно. Пероральное введение 0,2 %; 0,1 %; 0,1 % на 1,4,24 час после введения соответственно. Подкожное введение 0,7 %; 0,5 %; 0,0 % на 1,4,24 час после введения соответственно.

Концентрация меченного rhHSP70 в головном мозге у животных взрослого периода в процентном соотношении от введенной дозы зарегистрировано не было, при всех путях введения.

Вывод. Таким образом при проведении сравнительного исследования биораспределения rhHSP70 человека, меченного ^{125}I, в зависимости от пути введения в головном мозге у мышей взрослого и неонатального периода было установлено, что белок проникает через гематоэнцефалический барьер у мышей неонатального возраста и не проникает у мышей двухмесячного возраста. Исследование необходимо расширить добавлением промежуточных контрольных точек и увеличить количество животных.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-124a

Оценка нейротоксичности противоопухолевого препарата антрафуран

Полозкова В. А., Трещалин М. И., Щекотихин А. Е., Переверзева Э. Р.

ФГБНУ «НИИНА», Москва, vasilisa2006@gmail.com

Актуальность. Оценка нейротоксических свойств перспективных противоопухолевых препаратов является важным этапом на пути их продвижения к клиническим исследованиям. Особенно это важно для препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер, что делает возможным их применение в отношении опухолей головного мозга.

В лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА» был разработан препарат антрафуран, проявивший в эксперименте при пероральном применении высокую противоопухолевую активность в отношении прогностически значимых перевиваемых опухолей мышей. Фармакокинетические данные свидетельствовали о том, что антрафуран проникает через гематоэнцефалический барьер. На основании этих данных ранее был проведен пилотный эксперимент по оценке влияния однократного введения соединения в максимально переносимой дозе (160 мг/кг) на двигательную и исследовательскую активность крыс в тесте «открытое поле». Было обнаружено, что спустя 4 часа после введения — в момент максимального накопления антрафурана в головном мозге — у крыс происходит снижение двигательной и исследовательской активности.

Цель настоящего эксперимента — оценка влияния антрафурана на поведенческие реакции крыс при применении его в терапевтической дозе (ТД) и при передозировке.

Материалы и методы. Исследования выполнены на беспородных крысах самках, массой тела 180 – 200 г. Раствор субстанции препарата в 5 % глюкозе вводили однократно перорально при помощи металлического зонда в дозах 20 (1 ТД)

и 60 (3ТД) мг/кг. Двигательную и исследовательскую активность крыс тестировали в установке «открытое поле» (ООО «НПК Открытая Наука») при помощи программы EthoVision 8.5 (Noldus Information Technology). Тестирование поведения осуществлялось через 4 часа после введения антрафурана. В автоматическом режиме регистрировали следующие параметры: пройденное расстояние (см), среднюю скорость (см/с), двигательную активность в центральной и периферической зонах. В полуавтоматическом режиме фиксировали число эпизодов груминга, вертикальных стоек, контактов с отверстиями — «норками». Длительность теста составляла 5 минут. Через сутки проводили повторное тестирование. Изучение влияния препарата на способность животных к обучению осуществляли в установке Т-образный лабиринт. На одну попытку решения задачи крысе отводили 2 мин, на обучение давалось по 10 попыток в день.

Результаты и их обсуждение. Проведенное исследование показало, что антрафуран в обеих изученных дозах оказывает влияние на двигательную активность животных. После введения препарата как в одной, так и в трех ТД, расстояние, пройденное крысами в «открытом поле», уменьшалось. При введении субстанции в дозе 60 мг/кг достоверно уменьшалось число эпизодов груминга (5,1 ± 1,8 и 2,8 ± 1,3 контроль и опыт, соответственно) и число стоек по сравнению с контролем (19,5 ± 6,5 и 12,5 ± 5,9). Спустя сутки эти показатели не отличались от контроля. Введение препарата в обеих дозах негативно повлияло на способность к обучению крыс в Т-образном лабиринте. Если на третьи сутки обучения контрольные крысы достигали 85 % правильных решений, то после введения антрафурана в 1ТД — 70 %, а в 3ТД только 43 %.

Выводы. Таким образом, однократное пероральное введение антрафурана в обеих изученных дозах вызывает обратимое снижение двигательной и исследовательской активности крыс в «открытом поле», а также зависимое от величины примененной дозы угнетение способности животных к обучению.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-125

Цитопротекторное действие стероидных гормонов разных классов и их производных

Попельницкая Н. О., Успенская М. Е., Федотчева Т. А., Павлик Т. И., Шимановский Н. Л.

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова», г. Москва, e-mail: tfedotcheva@mail.ru

Актуальность. Среди многих фармакологических эффектов стероидных гормонов в последнее время большое внимание уделяют их цитопротекторной активности, особенно связи с неблагоприятной экологической обстановкой в некоторых регионах РФ и опасностью химического и радиационного заражения. Несмотря на то, что имеются отдельные сообщения об антиоксидантных свойствах эстрогенов, радиопротекторных свойствах андростенов, а также противовоспалительных и иммуномодулирующих свойствах гестагенов, отсутствуют доказательные данные и рекомендации по их показаниям при радиационном и других экстремальных воздействиях.

Цель. Оценить цитопротекторное действие стероидных гормонов разных классов и их производных на модели фибробластов кожи крыс, а также их влияние на продукцию цитокинов в мононуклеарных лейкоцитах человека.

Материалы и методы. Цитопротекторное действие стероидов оценивали на фибробластах кожи крыс по увеличению их жизнеспособности в ответ на введение цитостатика, генерирующего активные формы кислорода — доксорубицина. Жизнеспособность клеток измеряли методом МТТ при инкубации с доксорубицином и стероидами в течение 48 ч. Иммуномодулирующее действие гестагенов оценивали по уровню выработки трансформирующего фактора роста β (TGF-β) после инкубации мононуклеарных лейкоцитов человека с гестагеном медпроксипрогестерона ацетатом (МРА) и доксорубицином. Измерение концентрации цитокинов производили методом ИФА.

Результаты и их обсуждение. При совместной инкубации андростенов с доксорубицином был выявлен цитопротекторный эффект по отношению к нормальным клеткам -фибробластам кожи крыс. Андростендиол и его нитраты снижают цитостатическое действие доксорубицина в концентрации 10^{-5} М на 50 – 100 %. В то же время гестаген МРА в течение небольшого срока инкубации при совместной инкубации с мононуклеарными лейкоцитами человека в концентрации 10^{-6} М вызывал увеличение продукции TGF-β, относящегося к группе противовоспалительных цитокинов, регулирующих клеточный иммунитет. При этом максимальное увеличение продукции TGF-β наблюдалось при совместной инкубации МРА с доксорубицином, что доказывает цитопротекторное действие гестагенов в ответ на цитотоксическое вещество, опосредованное выработкой противовоспалительных цитокинов с иммуномодулирующими свойствами.

Вывод. Андростендиол и его производные оказывают непосредственный цитопротекторный эффект, проявляющийся в защите нормальных клеток от воздействия активных форм кислорода. Гестагены проявляют свои цитопротекторные свойства опосредованно, за счет влияния на производство лимфоцитами противовоспалительных цитокинов.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-125a

Производное бензопирана — прототип лекарственного препарата для ограничения синаптической дисфункции при болезни Альцгеймера

Попугаева Е. А.[1], Зернов Н.[1], Веселовский А. В.[2], Поройков В. В.[2], Мелентьева Д. М.[1], Большакова А. В.[1]

[1]*Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, г. Санкт-Петербург, e-mail: lena.popugaeva@gmail.com*

[2]*Институт биомедицинской химии, г. Москва, e-mail: veselov@ibmh.msk.su*

Актуальность. Потеря синапсов в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) коррелирует с когнитивными дисфункциями. Препараты, ограничивающие потерю синапсов, являются многообещающими фармакологическими агентами. Катионный канал переходного рецепторного потенциала, подсемейство С, член 6 (TRPC6) регулирует образование возбуждающего синапса. Положительная регуляция TRPC6 приводит к увеличению образования синапсов, улучшению обучения и памяти в моделях на животных. Таким образом, каналы TRPC6 представляют собой привлекательную молекулярную мишень. Показано, что TRPC6-положительные регуляторы могут восстанавливать дефицит LTP в срезах мозга, полученных от трансгенных мышей с БА. Однако известные в литературе агонисты каналов TRPC6 не используются для лечения БА в связи с наличием кроссспецифичности, токсичности либо неудовлетворительной биодоступности.

В литературе обнаружен новый селективный агонист TRPC6, 3-(3-,4-дигидро-6,7-диметокси-3,3-диметил-1-изохинолинил)-2H-1-бензопиран-2-он (C20) (Hafner et al 2019, Cell calcium).

Цель настоящей работы — исследовать терапевтический профиль нового селективного положительного модулятора TRPC6.

Материалы и методы: первичные культуры гиппокампа, мыши линии 5xFAD, молекулярный докинг, анализ морфологии шипиков, фармакокинетика, LTP, поведение.

Результаты и их обсуждение. Мы показали, что C20 связывает TRPC6 в его внеклеточной части в сайте связывания агониста. C20 проявляет синаптопротективные свойства *in vitro*. C20 эффективно проникает через ГЭБ. Внутрибрюшинные инъекции C20 в дозе 10 мг/кг в течение 14 дней способствуют восстановлению синаптической пластичности в срезах мозга старых мышей 5xFAD, а также улучшают как зависимую от гиппокампа контекстную, так и независимую от гиппокампа память о страхе у мышей 5xFAD. В опытах по исследованию хронической и острой токсичности обнаружено, что C20 не проявляет токсичных свойств в дозах 10 – 100 мг/кг.

Вывод. C20 взаимодействует с TRPC6 во внеклеточной части в сайте связывания с агонистом, снижает когнитивный дефицит у мышей с моделью БА и потому рекомендуется для разработки на его основе лекарственного препарата, ограничивающего синаптическую утрату в нейронах гиппокампа при БА.

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств гранта РНФ № 20-75-10026.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-126

Подходы к репозиционированию лекарств для терапии COVID-19: *in silico, in vitro, in vivo* и в клинике

Поройков В. В., Дружиловский Д. С., Бизюкова Н. Ю., Веселовский А. В., Глориозова Т. А., Гомазков О. А., Дмитриев А. В., Иванов А. С., Иванов С. М., Ионов Н. С., Карасев Д. А., Колодницкий А. С., Лагунин А. А., Погодин П. В., Рудик А. В., Савосина П. И., Соболев Б. Н., Столбов Л. А., Сухачев В. С., Такташев Р. Р., Таланова А. В., Тарасова О. А., Филимонов Д. А.

ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича», г. Москва, e-mail: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

Актуальность. Репозиционирование лекарств — выявление новых показаний у разрешенных к медицинскому применению лекарственных препаратов — является единственно возможным оперативным ответом на пандемию COVID-19 и будущие биогенные угрозы. Согласно данным информационной системы PubMed, в 2020 – 2022 годах наблюдается взрывообразный рост числа опубликованных работ по данной тематике. Анализ этих работ позволяет рассмотреть имеющиеся и разработать новые походы к репозиционированию лекарств.

Цель. Создание оригинальной информационно-вычислительной платформы по репозиционированию лекарств (ИВП РЛ), использование которой позволит оценить возможности репозиционирования имеющихся в медицинском арсенале препаратов при возникновении новой биогенной угрозы и обеспечит возможность комплексной информационно-аналитической поддержки отечественных проектов, направленных на поиск и разработку противовирусных средств для терапии COVID-19 и новых инфекций.

Материалы и методы. Для отбора релевантной информации использованы разработанные нами методы интеллектуального анализа текстов. Создание веб-портала ИВП РЛ реализовано на основе популярного фреймворка Bootstrap, обеспечивающего кроссплатформенность среды разработки. Для хранения и обработки информации использована система управления базами данных MySQL. Прогноз антикоронавирусной активности реализован на основе программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Поиск структурных аналогов высокоактивных соединений проводится с применением оригинальных MNA и QNA дескрипторов.

Результаты и их обсуждение. Разработана ИВП РЛ для терапии COVID-19 (https://way2drug.com/anticovidinfo/), содержащая информацию о фармакологических мишенях, применяемых и исследуемых с целью терапии COVID-19 антикоронавирусных препаратах, и др. Реализованы веб-сервисы, для поиска структурных аналогов среди более чем 4000 разрешенных к применению препаратов, прогноза антикоронавирусного действия, и т.д. Анализ доступных экспериментальных данных по тестированию *in vitro* антикоронавирусной активности известных фармацевтических субстанций и молекулярное моделирование их взаимодействия с взаимодействия с CLpro позволили установить приоритеты дальнейших исследований. В Институте полиомиелита установлено наличие антикоронавирусной активности для нарлапревира, боцепревира и иматиниба. В рамках Международной инициативы «Billion Molecules Against COVID-19 Grand Challenge» нами выполнен виртуальный скрининг потенциальных антикоронавирусных соединений среди 1,08 млрд структур, на 4 мишени (3CLpro, PLpro, RdRp, TMPRSS2). Мы вошли в число 20 из 130 участвовавших в проекте коллективов, предложения которых были отобраны для синтеза и тестирования; 36 молекул синтезировано; активность одной молекулы (ингибирование PLpro) подтверждена в эксперименте.

Выводы. Создана оригинальная информационно-вычислительная платформа по репозиционированию лекарств, обеспечивающая информационно-аналитическую поддержку работ по поиску и разработке противовирусных средств для терапии COVID-19 и новых инфекций.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021 – 2030 годы) (проект № 121102900156-6).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-126a

Коррекция гипераммониемии для восстановления функции нейромоторного аппарата при неалкогольном стеатогепатите

Приходько В. А., Оковитый С. В.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург, e-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Актуальность. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) характеризуется высоким уровнем распространенности и заболеваемости, а также наличием широкого спектра разнообразных осложнений, включая центральные и периферические нейрональные нарушения. Гипераммониемия в настоящее время рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза нейрональных осложнений НАСГ. В соответствии с вышесказанным, интерес представляет потенциальная эффективность фармакологической коррекции гипераммониемии как способа восстановления функции нейромоторного аппарата при НАСГ.

Целью настоящего исследования стала оценка влияния гипоаммониемического средства орнитина аспартата (LOLA) на состояние нейромышечной передачи и физической работоспособности при экспериментальном НАСГ у мышей.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 30 взрослых мышах-самцах линии C57Bl/6, рандомизированных на 2 группы: 1) Контроль (алиментарно-токсическая модель НАСГ); 2) LOLA (НАСГ + 1,5 г/кг/д LOLA перорально). Моделирование НАСГ и введение LOLA осуществляли в течение 3 мес. По окончании периода моделирования выполняли анализ венозной крови на содержание аммиака (мкмоль/л), электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование, оценку физической работоспособности в тесте «Вынужденное плавание» (ВП), а также гистологическое исследование образцов икроножной мышцы и седалищного нерва с окраской на аммиак по Несслеру с последующей полуколичественной оценкой результатов. В рамках ЭНМГ-исследования оценивали максимальную амплитуду (мВ) М-ответа левой икроножной мышцы и правой двуглавой мышцы плеча на электростимуляцию седалищного и мышечнокожного нервов соответственно, а также латентность (мс), длительность (мс) и площадь (мс Ч мВ) М-ответа с максимальной амплитудой. В рамках теста ВП измеряли предельное время плавания мышей с грузом массой 7,5 % от массы тела (с).

Результаты и их обсуждение. Применение LOLA сопровождалось более чем двукратным снижением уровня аммиака в венозной крови животных ($p < 0{,}01$). При этом LOLA не вызывал значимого уменьшения накопления аммиака в скелетной мышце и нервной ткани, что говорит о сохранении гипераммонигистии одновременно с устранением гипераммониемии. Введение LOLA вызывало увеличение максимальной амплитуды М-ответов икроножной мышцы ($p < 0{,}05$), что может говорить о восстановлении числа и объема двигательных единиц. Наблюдаемое снижение латентности М-ответов с пороговой амплитудой в обеих мышцах ($p < 0.01$), предположительно, свидетельствует о повышении скорости проведения нервного импульса. Сохранение неизменной площади М-ответов при увеличении амплитуды означает уменьшение длительности ответов, что говорит о ресинхронизации проведения возбуждения по периферическим нервам и может указывать на уменьшение степени их демиелинизации при применении LOLA. В тесте ВП LOLA значимо увеличивал предельное время плавания мышей ($p < 0.05$), что отражает повышение переносимости смешанных аэробно-анаэробных физических нагрузок.

Выводы. Фармакологическая коррекция гипераммониемии может считаться перспективным способом восстановления функции нейромоторного аппарата при НАСГ.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-126b

Исследование уровня тревожности мышей трансгенной линии $APP^{SWE}/PS1^{DE9}/BLG$

Радченко А. И.[1], Кузубова Е. В.[1], Чапров К. Д.[1,2], Корокин М. В.[1]

[1]*ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», Белгород, e-mail: sandrinkaradchenko@gmail.com*
[2]*Институт физиологически активных веществ ФГБУН ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН, Черноголовка, e-mail: chapkir@gmail.com*

Актуальность. В настоящее время во всем мире насчитывается 50 миллионов пациентов с Болезнью Альцгеймера (БА), и заболеваемость удваивается каждые 5 лет после 65 лет. Дан-

ная патология представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся в клиническом плане потерей памяти и ухудшением когнитивных функций, а в патологическом плане выраженной гибелью нейронов и присутствием в мозге внеклеточных отложений β-амилоидного пептида (Aβ), образующего амилоидные бляшки.

Цель. Оценить уровень тревожности, как следствие проявления болезни Альцгеймера на трансгенной линии мышей $APP^{SWE}/PS1^{dE9}$/Blg.

Материалы и методы. Для проведения исследования были сформированны группы из 15 самцов трансгенной линии $APP^{SWE}/PS1^{dE9}$/Blg (APP) и 16 контрольных животных без модификации генома (WT) из общих пометов по результатам генотипирования. Поведенческое тестирование «Приподнятый О-лабиринт» проводили на двух временных точках в возрасте 7,5 и 10 месяцев в количестве 9 APP и 13 WT животных. Экспериментальная установка «О-лабиринт» состоит из двух чередующихся открытых и закрытых секторов, приподнятых над полом на высоту 40 см (OpenScience, Россия). Для усиления стрессорного воздействия на животное тестирование проводится при ярком освещении в 400 Люкс. Животное помещается в центр закрытого сегмента установки и в течение 5 минут регистрируются количество выходов и выглядываний, латентное время выхода в открытый сегмент, общая пройденная дистанция и время нахождения в каждом сегменте.

Результаты и их обсуждение. Анализ в возрасте 7,5 месяцев показал, что животные линии APP в среднем совершают 16 выглядываний в открытый сегмент арены и 2,5 выхода, в то время как WT выглядывают 20,5 раз и выходят 5,5 раз. Время, которое мыши APP провели в открытом рукаве составляет в среднем 21,5 с, а первый выход они совершают через 12 с. В то время как мыши WT проводят в данном отсеке 47,5 с и первое время выхода составляет 5,5 с, что на 54,7 % больше и на 54,1 % быстрее. В целом за 5 минут эксперимента контрольные животные проходят на 52,7 % большую дистанцию (141,6 см и 67 см, соответственно).

В 10 месяцев APP животные в среднем показывают следующие результаты: 14,2 выглядывания и 0,6 выхода в открытую зону против 19 выглядываний, 3,6 выходов у WT. В открытом рукаве животные WT провели 26,8 с, что на 93,7 % больше чем APP (1,7 с), а первый выход в среднем состоялся через 4,9 с, что на 96 % быстрее. WT группа проявляла в 94,4 % больше активность.

Выводы. Исходя из результатов данного исследования, можно сделать вывод о том, что показатели животных линии APP ухудшаются с возрастом, что свидетельствует о динамичном прогрессировании симптомов заболевания. Помимо этого, у животных APP в поведенческом тестировании «Приподнятый О-лабиринт» ярким симптоматическим фактором является увеличение уровня тревожности и проявление эффекта стресса. В совокупности данная трансгенная линия и поведенческий тест «Приподнятый О-лабиринт» позволяет оценивать уровень антидепрессантов для купирования повышенной тревожности при прогрессировании болезни Альцгеймера.

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки Российской Федерации, Соглашение №075-15-2021-1346.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-127

Перспективы применения уролитина А в качестве терапии, изменяющей течение онкологических заболеваний

Роговский В. С.[1,2], Загидуллина А. И.[3], Шимановский Н. Л.[1]

[1]*ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова», кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П. В. Сергеева, г. Москва, e-mail: qwer555@mail.ru*

[2]*ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий», отдел нейроиммунологии, г. Москва*

[3]*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина», г. Москва*

Актуальность. Болезнь-модифицирующая терапия, как правило, не является средством излечения от заболевания. Однако она может замедлить его распространение. Например, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС) способны уменьшить количество обострений. Подобная группа препаратов предложена и для ревматоидного артрита.

В литературе подчеркивается, что аутоиммунные заболевания имеют определенное патогенетическое сходство с онкологическими заболеваниями, в частности, для обоих типов патологий важное значение имеет хроническое воспаление. Основываясь на аналогичных определениях для других патологий, препараты, изменяющие течение онкологических заболеваний, можно определить, как длительное лечение, влияющее на патофизиологию опухолевого микроокружения, делая общий прогноз более благоприятным.

Среди механизмов этой терапии можно выделить иммуномодулирующие эффекты, а также эффекты на процессы передачи сигналов в опухолевых клетках.

Уролитины — полифенольные метаболиты кишечной микробиоты, предшественниками которых являются галловая кислота и эллагитанины. Уролитин А известен как один из наиболее фармакологически активных уролитинов. Уролитин А обладает существенно более высокой биодоступностью, по сравнению с веществами-предшественниками. Принимая во внимание его выраженные противоопухолевые и противовоспалительные эффекты, безопасность, а также сравнительно высокую биодоступность среди полифенолов, можно предположить перспективность изучения уролитина А в качестве средства для применения в составе комплексной противоопухолевой и противовоспалительной терапии.

Цель. Исследование иммунотропных эффектов уролитина А в опухолевом микроокружении.

Материалы и методы. Проводилась оценка способности уролитина А влиять на цитокиновую продукцию различными клеточными линиями опухолей (в частности, HeLa (цервикальная аденокарцинома) и K562 (хроническая миелогенная лейкемия). Также исследовано комплексное влияние супернатантов, полученных от клеток линии HeLa, инкубированных в присутствии и в отсутствии уролитина А, на свойства мононуклеарных клеток периферической крови человека (МНПК) — цитокиновую продукцию и цитотоксическую функцию в отношении клеток-мишеней.

Результаты и их обсуждение. Уролитин А в значительной степени снижает продукцию различных цитокинов опухолевыми клеточными линиями. В частности, он подавлял базальную продукцию таких цитокинов как ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) исследуемыми клеточными линиями.

Подавление продукции указанных факторов опухолевыми клетками представляется важным для уменьшения иммуносупрессии. В частности, MCP-1 способствует развитию супрессорных M2-макрофагов в опухолевом микроокружении, являясь одной из важнейших молекул-мишеней при канцерогенезе. Опухоль-продуцируемые ИЛ-6 и ИЛ-8 способны подавлять активность NK-клеток, являющихся одними из ключевых факторов противоопухолевого иммунитета.

Также нами показано, что инкубация клеток линии HeLa с уролитином А снижает вероятный иммуносупрессорный эффект супернатантов этой клеточной линии на МНПК.

Выводы. Принимая во внимание протективные эффекты в отношении хронического воспаления (показанные как в настоящей работе, так и в литературе), уролитин А может являться перспективным средством, изменяющим течение онкологических заболеваний, особенно в сочетании с различными способами повышения биодоступности (например, наноэмульсионные формы).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-127a

ГК-2 корректирует морфологические характеристики сперматозоидов крыс у крыс с сахарным диабетом 2 типа

Родина А. В., Соломина А. С.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: an.vl.rodina@gmail.com

Актуальность. По данным ВОЗ около 8,1 % взрослого населения страдает сахарным диабетом 2 типа (СД2), при котором нарушение метаболизма глюкозы оказывает комплексное неблагоприятное воздействие на репродуктивную систему муж-

чин, снижая уровень тестостерона, нарушая сперматогенез, ухудшая подвижность, концентрацию и морфологические характеристики сперматозоидов. Это обосновывает необходимость изыскания фармакологически активных соединений, улучшающих показатели мужской фертильности. Из возможных кандидатов на эту роль выбрано соединение ГК-2, раннее продемонстрировавшее противодиабетическую, антигенотоксическую и цитопротекторную активность в исследованиях на грызунах.

Цель. Оценить влияния ГК-2 на морфологические характеристики сперматозоидов крыс с СД2.

Материалы и методы. Половозрелых самцов крыс Wistar делили на 3 группы:

1) Контрольная: в 1 день эксперимента (ДЭ) вводили цитратный буфер (pH = 4,5) однократно в/бр, в последующие 21 ДЭ — дистиллированную воду в объеме 1 мл/кг перорально; 2) Стрептозотоцин-индуцированный СД2 (СТЗ-СД2): в 1 ДЭ вводили диабетоген стрептозотоцин (СТЗ) в дозе 45 мг/кг, растворенный в цитратном буфере однократно в/бр, в последующие 21 ДЭ — дистиллированную воду перорально; 3) СТЗ-СД2 + ГК-2: в 1 ДЭ вводили СТЗ в дозе 45 мг/кг, в последующие 21 ДЭ — ГК-2 в дозе 2,5 мг/кг перорально. Развитие СТЗ-СД2 регистрировали по значимому увеличению уровня глюкозы в крови не менее 15 ммоль/л через 72 ч с помощью прибора One Touch Ultra (США) и повышению количества потребляемого корма и воды.

Эвтаназию проводили на 36 ДЭ. Вскрывали брюшную полость, извлекали семенники. Семенники взвешивали. Для последующей оценки морфологических показателей выделяли эпидидимис, из хвостовой части которого легким надавливанием извлекали сперматозоиды в 1 мл дистиллированной воды согласно методическим указаниям Industrial reproductive toxicology discussion group (irdg) computer assisted sperm analysis (casa) group rat sperm morphological assessement guideline document edition (Glaxo Wellcome, 2000). Полученную эпидидимальную жидкость в соотношении 1:10 с дистиллированной водой центрифугировали, 50 мкл полученной взвеси наносили на предметные стекла, подсушивали на воздухе, фиксировали 96 % этанолом и окрашивали 1 % водным раствором эозина. Процент патологических форм, включали аномалии головки, шеи и хвостовой части сперматозоида, подсчитывали микроскопически (100×). Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Краскелла-Уолеса при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У крыс с СТЗ-СД2 выявлено значимое снижение веса семенника (1,9 г [1,0 г – 2,2 г] против 2,5 г [2,2 г – 2,8 г] в контроле) и достоверное увеличение доли аномальных сперматозоидов в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. У животных, которым перорально вводили ГК-2 на фоне СД2 установлено значимое снижение количества аномальных сперматозоидов до значений, наблюдаемых в контрольной группе. Кроме того, в этой группе животных масса семенников была сопоставима с контрольной группой (2,1 г [1,3 г – 2,2 г] и 2,5 г [2,2 г – 2,8 г], соответственно.

Выводы. Таким образом, у крыс со СТЗ-индуцированным СД2 наблюдается значимое увеличение доли аномальных сперматозоидов и уменьшение массы семенников, что согласуется с результатами независимых исследований. ГК-2 при пероральном введении в дозе 2,5 мг/кг достоверно снижает количество аномальных сперматозоидов у крыс с СД2 до контрольных значений.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-128

Глобальный фармаконадзор

Романов Б. К., Алпатов С. П., Алушкина М. А., Бороздженко Д. А., Буянова Н. М., Ганшина И. В., Гончар Д. И., Дибирова Г. О., Дмитриева Н. Б., Калинина Е. В., Кириллова А. В., Киселева Н. М., Кондрахин А. П., Кочетов А. Г., Кукушкин Г. В., Ляхман Д. Н., Максимов М. Л., Маркина Е. В., Милешина С. Е., Соколов А. С., Соловьева А. Е., Туаева Е. М., Цицуашвили М. Д., Шнайдер К. О., Юров Д. Е.

РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, e-mail: bkr@ya.ru

Актуальность. Глобальный фармаконадзор — это программа ВОЗ по изучению лекарственной безопасности, реализуемая Уппсальским центром мониторинга (UMC, Швеция) через сбор и анализ информации в глобальной системе VigiBase. Данные в VigiBase поступают из национальных центров 175 стран мира с 1978 г.

В 2023 г. VigiBase включала 34,6 млн. кейсов о случаях побочного действия лекарственных средств (ICSR). В 2015 – 2020 гг. в VigiBase ежегодно поступало 2 – 2,5 млн. новых кейсов, а с 2021 г. — туда ежегодно поступает 4 – 5 млн. ICSR, являющихся самым полным, точным и актуальным источником данных о нежелательных реакциях препаратов для медицинского применения.

Во многих странах VigiBase является сейчас единственной национальной базой по фармаконадзору. Россия также передает свои данные в VigiBase, но российские научные и фармацевтические организации не имеют доступа к ICSR.

С учетом возможного сокращения проведения в России международных клинических исследований и регистраций зарубежных препаратов (по которым заявители представляют в Минздрав России отчеты о доклинической и технологической разработке в составе I – IV модулей досье) — данные из VigiBase становятся единственным источником актуальной информации, которая может использоваться как на этапе планирования исследований (и далее) для всех разрабатываемых в России и импортзамещаемых лекарственных средств (которые применяются за рубежом), так и таким же источником данных о проблемах с безопасностью российских препаратов за пределами России.

Цель работы. Анализ актуальных данных глобального фармаконадзора.

Материалы и методы. Кейсы VigiBase за 4-й квартал 2022 г., полученные через полный персональный экспертный доступ (https://vigilyze.who-umc.org). Все данные дедублицированы, все термины — приведены к словарю классификатора регуляторных терминов MedDRA (версия 25.1).

Результаты и их обсуждение. В анализ включено 1179368 ICSR, направленных в VigiBase в 2022 г. с 1 октября по 31 декабря включительно — в «ранний постковидный период», когда в большинстве стран мира заканчивались или уже были сняты все ковидные ограничения. Тем не менее в VigiBase продолжалось двухгодовое доминирование кейсов на вакцины для профилактики COVID-19 (33,3 % от общего количества кейсов). Кейсов на другие препараты поступило значительно меньше: на ранитидин 6,1 %; на дупилумаб 2,6 %; на адалимумаб 1,6 %; на леналидомид, левотироксин, парацетамол — по 1,5 %. Ковидная эпидемия изменила структуру причин и проявлений лекарственной безопасности — в 2021 г. произошла смена перечня препаратов, наиболее часто являющихся источником лекарственных рисков. При этом структура перечня самих рисков не изменилась и была предвиденной. Наиболее частые проявления лекарственной болезни — это общие расстройства (41,3 %) и типичные проявления поствакцинальных осложнений: головная боль (8 %), пирексия (7,4 %) и боль в месте введения вакцины (3,9 %); а также другие побочные действия, из которых наиболее частыми были: усталость (7,1 %); тошнота (4,7 %) и головокружение (3,5 %) Важный тревожный тренд — рост частоты случаев неэффективности лекарственных средств (в 3,7 % кейсов). За три предыдущих квартала 2022 г. — сообщения о случаях неэффективности отмечались реже (в 3,4 % всех кейсов). О серьезных (по классификации ВОЗ) побочных действий сообщалось в 31,3 % кейсов, в том числе с летальным исходом — в 3,1 % (в 36485 кейсов).

Выводы. В ранний постковидный период в глобальной базе фармаконадзора продолжают доминировать кейсы на вакцины для профилактики COVID-19. Риск неэффективности лекарственных средств увеличился с 3,1 % до 3,4 %.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-129

Прогностическая значимость липидного профиля для проявления цитопротекторной активности метаболических корректоров у пациентов с ишемической болезнью сердца

Ромащенко О. В.[1,2], Хохлов А. Л.[1], Алфёров П. К.[2,3], Грищенко Н. Д.[2,3], Надеждин С. В.[2], Румбешт В. В.[2], Стаценко Л. В.[3], Лаптева И. А.[3], Ветрова Е. К.[3]

[1]*Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, e-mail: Romashenko@bsu.edu.ru*
[2]*Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород; 3Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород*

Актуальность исследования обусловлена необходимостью повышения эффективности лечения ишемической болезни сердца (ИБС) путём рационального использования лекарственных средств.

Цель. Определить прогностическое значение липидного профиля для проявления цитопротекторной активности метаболических корректоров у пациентов с ИБС.

Материалы и методы. Нами было проведено обследование 30 больных с ИБС: стабильной стенокардией напряжения I – III функционального класса. Всем пациентам выполняли биохимическое исследование крови. Для определения цитопротекторной активности четырёх метаболических корректоров с разным типом действия (триметазидин, мельдоний, этоксидол, цитофлавин) исследовали лейкоциты крови больных в условиях *in vitro* методом флуоресцентной микроскопии при помощи инвертированного флуоресцентного микроскопа Eclipse Ti-U (компания Nikon, Япония). Путём окрашивания лейкоцитов флуоресцентными красителями (Calcein AM, Ethidium bromide) определяли живые и мёртвые клетки, рассчитывали индекс жизнеспособности клеток (ИЖ) как в исходном состоянии, так и после внесения в пробу метаболического корректора в терапевтической концентрации. Цитопротекторные свойства лекарственных препаратов оценивали на основании динамики ИЖ по разработанному нами способу (Свидетельство о ноу-хау № 336 от 9.11.2020. Белгород, НИУ «БелГУ»). Всего было проанализировано 30 000 клеток.

Результаты и обсуждение. Обнаружили два варианта изменения жизнеспособности клеток под влиянием метаболических корректоров *in vitro* — повышение либо снижение ИЖ. Вариант изменения ИЖ под влиянием метаболических корректоров зависел от ряда показателей исходного состояния пациента, которые определяли методом прогностического анализа Вальда. Показатели липидного профиля оказались прогностически значимыми для всех изученных нами лекарственных препаратов. Так, триметазидин проявляет цитопротекторную активность при нормальном уровне холестерина в крови — менее 5,3 ммоль/л (прогностический коэффициент (ПК) составил +5) и не проявляет таковой при гиперхолестеринемии (ПК составил –8, коэффициент информативности фактора (КИФ) = 3,92). Мельдоний, аналогично триметазидину, проявляет цитопротекторную активность у пациентов с ИБС при нормальном значении показателя холестерина в крови (ПК = +3), и не проявляет таковой при гиперхолестеринемии (ПК = –6; КИФ = 1,58). Цитофлавин проявляет цитопротекторную активность только при низких значениях общего холестерина в крови — менее 3,4 ммоль/л (ПК = +11) и не проявляет таковой при нормальных и повышенных уровнях холестерина в крови — более 3,4 ммоль/л (ПК = –6; КИФ = 5,91). Этоксидол, напротив, проявляет свою цитопротекторную активность при высоких значениях общего холестерина в крови — более 6,6 ммоль/л (ПК = 4; КИФ = 0,09).

Выводы. По данным тестирования *in vitro* у пациентов с ИБС липидный профиль имеет существенное прогностическое значение для проявления цитопротекторных свойств метаболических корректоров. Триметазидин и мельдоний проявляют свою цитопротекторную активность при нормальном значении холестерина в крови, цитофлавин — при низком, а этоксидол — при высоком уровне холестерина в крови.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-129a

Начальная желудочковая активность при экспериментальном моделировании алкоголь — обусловленных повреждений миокарда

Рощевская И. М.[1], Смирнова С. Л.[2], Барчуков В. В.[1], Цорин И. Б.[1], Вититнова М. Б.[1], Крыжановский С. А.[1]

[1]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, e-mail: compcard@mail.ru*
[2]*ФГБУН ФИЦ «Коми НЦ УрО РАН», Сыктывкар, e-mail: smirnova.sl@mail.ru*

Злоупотребление алкоголем, особенно в развитых странах мира, является одной из основных медицинских и социально-экономических проблем, требующих неотложного решения. Хронический алкоголизм в России является одной из наиболее значимых причин смертности, занимая в структуре летальности третье место. Основной причиной летальности от хронического алкоголизма (50 – 60 % случаев) является алкогольная кардиомиопатия. Основным клиническим проявлением алкогольной кардиомиопатии, помимо признаков хронической сердечной недостаточности, являются злокачественные нарушения сердечного ритма. Внезапная сердечная смерть диагностируется у 30 – 40 % пациентов, страдающих алкогольной кардиомиопатией. Существует проблема «бытового пьянства», явления злоупотребления алкоголем. Синдром «Праздничного сердца», впервые описанный в 1978 г., проявляется нарушениями ритма сердца, обычно следующими за выходными или праздничными днями и госпитализации непосредственно после праздников. Отличительной особенностью синдрома «Праздничного сердца» является возможность возникновения у человека без клинических признаков болезни сердца.

В докладе обсуждаются изменения электрической активности желудочков сердца при разных экспериментальных моделях алкоголь — обусловленных повреждений миокарда: трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии; потребления алкоголя в режиме «бытового пьянства»; модели «Праздничного сердца». Обсуждаются результаты сравнительного исследования последовательности деполяризации желудочков сердца при различных длительностях и режиме потребления алкоголя для понимания влияния его на электрическую активность сердца.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-129b

Влияние соединения АЛМ-802 на деполяризацию предсердий и желудочков сердца в острейшую фазу инфаркта миокарда

Рощевская И. М.[1], Смирнова С. Л.[2], Барчуков В. В.[1], Цорин И. Б.[1], Крыжановский С. А.[1]

[1]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, e-mail: compcard@mail.ru*
[2]*ФГБУН ФИЦ «Коми НЦ УрО РАН», Сыктывкар, e-mail: smirnova.sl@mail.ru*

Актуальность. В острейшей и острой стадиях инфаркта миокарда развиваются тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, злокачественные аритмии и фибрилляции. В ФБГНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» было сконструировано соединение АЛМ-802 (тригидрохлорид N^1–(2,3,4-триметоксибензил)-N^2–{2-[(2, 3, 4-триметоксибензил) амино]этил}-1,2-этандиамина), имеющее выраженную антиишемическую и антиаритмическую активность.

Цель. Изучение влияния соединения АЛМ-802 на деполяризацию предсердий и желудочков сердца в острейшую фазу инфаркта миокарда.

Материалы и методы. Инфаркт миокарда моделировали на нелинейных белых крысах-самцах перевязкой левой коронарной артерии. Животным контрольной группы (n = 6) одновременно с перевязкой вводили физиологический раствор (в/в), опытной группы (n = 6) — соединение АЛМ-802 (2 мг/кг, в/в). Методом многоканальной синхронной кардиоэлектротопографии изучали последовательность деполяризации субэпикарда предсердий и желудочков сердца.

Результаты и их обсуждение. Длительность деполяризации субэпикарда предсердий и желудочков при острой ишемии миокарда уменьшается к 15 – 20-й минуте после перевязки (p < 0,05 по сравнению с исходным состоянием). С 10-ой мину-

ты ишемии на эпикарде предсердий начинают формироваться дополнительные зоны ранней деполяризации, в основании левого желудочка и медианной части свободной стенки регистрируются периодически возникающие очаги ранней аномальной деполяризации.

Под действием соединения АЛМ-802 при острой ишемии миокарда на эпикарде предсердий крыс происходит равномерное распространение волны деполяризации, дополнительных очагов возбуждения в области впадения легочных вен в левое предсердие и в левом предсердии не наблюдаются. В левом желудочке сердца сохраняется местоположение областей ранней и поздней деполяризации, характерное для исходного состояния, значительно увеличивается длительность деполяризации ($p < 0{,}05$).

Выводы. Таким образом, показано, что соединение АЛМ-802 в модели острейшей фазы инфаркта миокарда проявляет антиаритмическую активность, препятствует формированию в миокарде левого желудочка и левого предсердия очагов ранней аномальной деполяризации, увеличивает длительность деполяризации левого желудочка, предупреждает возникновение угрожающих жизни аритмий, эпизодов фибрилляции предсердий и желудочков сердца, что может быть связано со способностью соединения блокировать трансмембранные потенциалзависимые ионные Na^+- и K^+-каналы, и/или RyR2.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-130

Сравнение эффектов вальпроата натрия при пренатальном и постнатальном введении на поведенческие показатели крыс Вистар

Савинкова Е. В., Капица И. Г., Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: sawinkowa.len@gmail.com

Актуальность. Для моделирования расстройств аутистического спектра (РАС) на грызунах используется токсическая доза вальпроата натрия (ВН), который вызывает окислительный стресс, ингибирование гистоацетилазы, дисбаланс возбуждения-торможения и гиперсеротонемию (Mabunga, et al., 2015). Повреждающий эффект ВН проявляется при его применении в уязвимые периоды развития мозга: на 12,5-й день гестации (12,5G) крыс (закрытие нервной трубки и формирование ядер ствола мозга), который соответствует 1-му триместру беременности человека, и на 14 день постнатального развития (P14) — во время которого в мозжечке, полосатом теле и гиппокампе происходит синапто- и глиогенез, миграция, миелинизация и дифференцировка нейронов, что соответствует 3-му триместру. Введение ВН на P14 приводит к регрессии развития нервной системы, что проявляется в дегенерации клеток в мозжечке и гиппокампе и поведенческих нарушениях (Gouda, et al., 2022).

Цель. Изучение аутичноподобного поведения крыс линии Вистар, получавших пренатально и постнатально вальпроат натрия.

Материалы и методы. Опыты выполнены на 39 самцах и 19 самках крыс Вистар. Для моделирования фетального вальпроатного синдрома (ФВС) самкам крыс на 12,5G вводили ВН в дозе 600 мг/кг внутрибрюшинно. Для получения постнатальной модели РАС крысам вводили ВН на P14 в дозе 400 мг/кг подкожно. Нарушения поведения оценивались с P40 по P87 в тестах «Социального взаимодействия», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «У-лабиринт» и «У-лабиринт с аверсивным запахом».

Результаты и их обсуждение. У самцов крыс с ФВС (P40) отмечался дефицит социального взаимодействия, который выразился в уменьшении на 82,8 % длительности контактов с социальным объектом и повышении тревожности, что проявилось в увеличении времени нахождения в стартовом отсеке, времени начала движения и подхода к социальному объекту в 2,3, 4,8 и 3,1 раз, соответственно, по сравнению с контрольными значениями.

Самцы крыс с ФВС (P78) также демонстрировали повышение тревожности в тесте ПКЛ, выразившееся в снижении в 2,0 и 2,7 раз числа заходов в открытые рукава и продолжительности нахождения в них по равнению с контролем.

Выявлено ухудшение пространственной рабочей памяти у крыс с ФВС (P40) в тесте «У-лабиринт», более выраженное у самок, что проявилось в значимом снижении в 1,5 раза числа последовательных посещений трех разных рукавов (триплет) и эффективности патрулирования лабиринта по сравнению с контролем. При предъявлении аверсивного запаха в У-лабиринте у самцов крыс с ФВС (P82) отмечено повышение в 1,3 раза предпочтения рукава с запахом и снижение в 1,4 раза двигательной активности относительно контроля.

Постнатальное введение ВН крысам Вистар (P43 и P85) приводило к снижению двигательной активности и количества триплетов в тесте «У-лабиринт» только у самок, а предъявление аверсивного запаха (P87) вызывало значимое нарушение поведения как у самцов, так и у самок, что выразилось в снижении в 1,8 раза числа заходов в рукав с запахом, в 1,5 раза уровня двигательной активности у самцов, и в снижении в 1,9 раза числа подходов к источнику запаха и в 2,5 раза длительности взаимодействия с ним у самок по сравнению с контролем.

Таким образом, ВН в высоких дозах, введенный в критические периоды развития, вызывает социальный дефицит, повышение тревожности, ухудшение когнитивных функций и нарушение видового поведения у крыс Вистар.

Вывод. ВН как при пренатальном, так и при постнатальном введении вызывает аутичноподобное поведение у крыс линии Вистар.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-130a

Оценка антидепрессивных свойств лекарственных форм ГМЛ-3, различающихся составом растворителей, в тесте вынужденного плавания по Порсолту

Садовский М. С., Котельникова С. О., Маркеев В. Б., Минаев С. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: sadowskymaxim@yandex.ru

Актуальность. Транслокаторный белок 18 кДа TSPO вовлечен в патогенез нейропсихиатрических заболеваний и рассматривается в качестве мишени для разработки средств фармакотерапии. В различных экспериментальных моделях *in vivo* было продемонстрировано, что лиганды TSPO обладают нейропротективной, анксиолитической, антидепрессивной активностью, а также противовоспалительными свойствами. В ФГБНУ «Научно-исследовательском институте фармакологии имени В. В. Закусова» была разработана группа оригинальных лигандов TSPO на основе пирроло[1, 2-α]пиразина, среди которых для дальнейшей разработки было отобрано соединение ГМЛ-3 (*N*-бутил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1, 2-α]пиразин-3-карбоксамид). Радиолигандные исследования подтвердили аффинность ГМЛ-3 по отношению к TSPO ($K_i = 5{,}3 \cdot 10^{-7}$ М). В соответствующих *in vivo* моделях были установлены нейропротекторные, анксиолитические и антидепрессивные свойства ГМЛ-3. Поскольку субстанция ГМЛ-3 нерастворима в воде, на начальных этапах эксперимента возникла необходимость проведения дополнительных химико-фармацевтических работ с последующим тестированием фармакологической активности серий субстанций ГМЛ-3 в соответствующих поведенческих тестах. Задача химико-фармацевтических работ заключалась в выборе нейтрального растворителя, который бы обеспечивал растворение препарата и не проявлял биологическую активность. В качестве растворителей, соответствующих указанным выше условиям, использовали 1 % раствор крахмала в воде, Твин-80 и 10 % равствор диметилацетомида.

Цель. Изучить антидепрессивные свойства лекарственных форм ГМЛ-3, различающихся составом растворителей, в тесте вынужденного плавания по Порсолту при однократном пероральном введении.

Материалы и методы. Исследование выполнено на беспородных крысах-самцах. Животным за 60 мин до тестирования перорально вводили плацебо (растворитель с вспомогательными веществами, входящими в состав лекарственной формы) и амитриптилин в дозе 10 мг/кг — контрольные группы. Остальным группам животных вводили лекарственную форму (ЛФ) ГМЛ-3 в дозах 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 5 мг/кг в соответствии с группой. Для каждого эксперимента плацебо и ЛФ ГМЛ-3 растворяли с использованием соответствующего растворителя. Были использованы такие растворители как 1 %-й раствор крахмала, твин-80 и 10 %-й раствор диметилацетомида. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы GraphPad Prism 8.01.

Результаты и их обсуждение. При оценке антидепрессивных свойств ЛФ ГМЛ-3 с использованием в качестве растворителя 1 % раствора крахмала, выявлено статистически недостоверное снижение времени иммобильности у крыс в тесте Порсолта при однократном введении по сравнению с контрольной группой животных, которым вводили плацебо, в дозах 0,1 мг/кг, 1 мг/кг и 5 мг/кг. При введении ЛФ ГМЛ-3 на основе растворителя Твин-80 показано достоверно значимое снижение времени иммобильности в диапазоне доз 0,1 – 5 мг/кг. Сопоставимое с эффектом амитриптилина снижение времени иммобильности отмечено в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг. При изучении влияния на время иммобильности ЛФ ГМЛ-3 на основе раствора диметилацетомида, антидепрессивной активности в исследованном диапазоне доз не установлено.

Выводы. Таким образом, полученные результаты указывают, что антидепрессивный эффект лекарственной формы ГМЛ-3 проявляется при использовании растворителя Твин-80.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-131

Анализ механизмов действия лиганда TSPO ГМЛ-3 в модели индуцированного липополисахаридом повреждения клеток

Садовский М. С., Зайнуллина Л. Ф., Мокров Г. В., Вахитова Ю. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: sadowskymaxim@yandex.ru

Актуальность. Транслокаторный белок 18 кДа (TSPO) является компонентом мультимерного трансмембранного митохондриального комплекса, участвующего в поддержании гомеостаза митохондрий. TSPO, локализованный на внешней мембране митохондрий, опосредует процессы транспорта холестерина, гема, порфиринов, синтез нейростероидов, регуляцию ряда функций митохондрий. Установлено повышение уровня TSPO при нейровоспалении, а также в условиях повреждения ЦНС и ПНС различной этиологии. Ранее в «Научно-исследовательском институте фармакологии имени В. В. Закусова» была разработана группа оригинальных лигандов TSPO на основе пирроло[1, 2-α]пиразина, среди которых для дальнейшей разработки было отобрано соединение ГМЛ-3 (*N*-бутил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1, 2-α]пиразин-3-карбоксамид). Радиолигандные исследования подтвердили аффинность ГМЛ-3 по отношению к TSPO ($K_i = 5.3 \cdot 10^{-7}$ М). В соответствующих *in vivo* моделях были установлены нейропротекторные, анксиолитические и антидепрессивные свойства ГМЛ-3. Антидепрессивные свойства лиганда TSPO ГМЛ-3 были также изучены на модели депрессивного состояния, индуцированного липополисахаридом у мышей-самцов линии C57Bl/6.

Цель. На модели клеточного повреждения, индуцированного липополисахаридом, изучить механизмы цитопротекторного действия ГМЛ-3 в клетках нейробластомы SH-SY5Y. Выбор данной экспериментальной модели обусловлен гипотезой о роли TSPO в механизмах ассоциированного с нейровоспалением повреждения клеток.

Материалы и методы. Исследование выполнено на недифференцированных клетках SH-SY5Y. Клетки инкубировали в присутствии ЛПС (25 мкг/мл) и ГМЛ-3 ($1 \cdot 10^{-7}$ М – $5 \cdot 10^{-5}$ М) в течение 48 часов. Жизнеспособность клеток оценивали с использованием МТТ-теста. Оценки уровня активных форм кислорода проводили с помощью красителей «CellRoX Green» (для оценки субклеточного уровня супероксид-анион радикала) или CM-H2DCFDA (для оценки перекиси водорода в цитоплазме клеток) согласно протоколам изготовителей. Мембранный митохондриальный потенциал оценивали с помощью флуоресцентной метки JC-1. Анализ апоптоза проводился окрашиванием Annexin V (An V) и пропидием йодидом (PI).

Результаты и их обсуждение. При совместной инкубации клеток с ЛПС установлен зависимый от концентрации эффект ГМЛ-3: увеличение жизнеспособности клеток при концентрации соединения 500 нМ ~ на 20 % и снижение данного параметра в диапазоне концентраций ГМЛ-3 1 — 50 мкМ ~ на 20 – 40 %. В экспериментах с предварительной обработкой клеток ГМЛ-3 в течение 60 мин с последующей совместной инкубацией с ЛПС (24 ч), выявлено статистически достоверное снижение количества «ранних» апоптотических» клеток. С целью изучения механизмов защитного действия ГМЛ-3 проведена оценка влияния соединения на содержание активных форм кислорода и изменение мембранного потенциала митохондрий в той же клеточной модели. Показано, что совместная инкубация ГМЛ-3 с ЛПС в течение 6-и часов сопровождается снижением увеличенного вследствие воздействия ЛПС содержания супероксид-анионов и гидроксильного радикала в клетках, в среднем, на 10 %, и снижением содержания перекиси водорода в цитоплазме клеток, в среднем, на 25 % по сравнению с клетками, обработанными ЛПС. Установлено, что ГМЛ-3 при совместной инкубации с ЛПС обладает способностью повышать величину митохондриального мембранного потенциала, сниженного вследствие воздействия ЛПС.

Выводы. Таким образом, полученные результаты указывают, что нейропротективные свойства лиганда TSPO ГМЛ-3 в экспериментальной *in vitro* модели нейродегенерации клеток, индуцированной липополисахаридом, опосредованы снижением продукции активных форм кислорода и нормализацией митохондриальной дисфункции.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-131a

Синтез диастереомеров низкомолекулярного миметика нейротрофина-3 дипептида ГТС-301 и изучение их антидепрессантоподобной активности

Сазонова Н. М., Мельникова М. В., Тарасюк А. В., Никифоров Д. М., Ребеко А. Г., Антипов П. И., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: saz-nellya@mail.ru

Актуальность. Нейротрофин-3 (neurotrophin-3, NT-3), наряду с фактором роста нервов и мозговым нейротрофическим фактором, относится к семейству нейротрофинов. Для NT-3 была выявлена антидепрессантоподобная активность при его центральном введении крысам на модели выученной беспомощности и в тесте вынужденного плавания [Y. Shirayama et al, J Neurosci. 2002]. В связи с плохими фармакокинетическими свойствами NT-3 (быстрая биодеградация и плохое проникновение через гематоэнцефалический барьер) ведется поиск его низкомолекулярных миметиков, лишенных этих недостатков. С использованием стратегии конструирования дипептидных миметиков нейротрофинов, разработанной в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова [T. A. Gudasheva et al, Medicinal Research Reviews, 2021], нами был получен димерный дипептидный миметик NT-3 — гексаметилендиамид бис(*N*-моносукцинил-*L*-аспарагинил-*L*-аспарагина), получивший шифр ГТС-301 [Гудашева Т. А. и др. ДАН 2022]. Для ГТС-301 была выявлена антидепрессантоподобная активность в тесте вынужденного плавания на мышах линии BALB/c при внутрибрюшинном (в/б) введении в дозах 10 – 40 мг/кг.

Цель работы — синтез стереоизомеров дипептида ГТС-301 (LD-, DL- и DD-изомеров) и изучение их антидепрессантоподобной активности для выявления стереоспецифичности фармакологического эффекта.

Материалы и методы. Стереоизомеры ГТС-301 получали методами классического пептидного синтеза в растворе путем наращивания пептидной цепи с С-конца с использованием Boc-стратегии защитных групп и метода активированных пентафторфениловых эфиров. Строение и диастереомерная чистота соединений были подтверждены методами ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР-спектроскопии. Для контроля хроматографической гомогенности использовали методы ТСХ и ОФ ВЭЖХ. Антидепрессантоподобную активность изучали в тесте неизбегаемого плавания по Порсолту на мышах-самцах линии BALB/c массой 20 – 22 г при внутрибрюшинном введении в дозах 10 и 20 мг/кг.

Результаты и их обсуждение. Конденсация активированных эфиров Boc-Asn-OPfp (L или D) с гексаметилендиамином в ДМФА при комнатной температуре давала бис-аспарагины (Boc-Asn-NH-)$_2$(CH$_2$)$_6$ (L или D) с выходом 70 – 79 %. Полученные бис-продукты подвергали ацидолизу трифторуксусной кислотой в дихлорметане, получая с количественным выходом трифтораце-таты (L или D). Соответствующий трифторацетат бис-аспарагина (L) или (D) переводили в форму свободного основания с помощью диизопропилэтил-амина (DIEA) и взаимодействием с активированным эфиром Boc-защищенного аспарагина (L) или (D) получали соответствующие стереоизомеры (LL, DL, LD, DD) бис-дипептида (Boc-Asn-Asn-NH-)$_2$(CH$_2$)$_6$. Бис-дипептиды затем вновь подвергали ацидолизу для удаления N^{α}-Boc-групп, дальнейшим ацилированием янтарным ан-

гидридом в ДМФА в присутствии DIEA получали целевые пептиды — стереоизомеры ГТС-301. Общий выход семистадийного синтеза пептидов составлял от 19 % до 36 % в расчете на исходный аспарагин. Изучение антидепрессантоподобной активности показало, что активностью обладает только дипептид ГТС-301LD, который в дозах 10 и 20 мг/кг при остром в/б введении статистически значимо снижал время иммобильности мышей линии BALB/c в тесте вынужденного плавания на 32 и 24 % соответственно. Стереоизомеры ГТС-301DL и ГТС-301DD при тестировании в тех же условиях и дозах были неактивны.

Выводы. Таким образом, установлена стереоспецифичность анти-депрессантоподобной активности дипептидного миметика нейротрофина-3 ГТС-301 по *N*-концевому остатку аспарагина, что свидетельствует в пользу ключевой роли этого аминокислотного остатка во взаимодействии с рецептором.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-132

7-тиетанилсодержащие ксантины — перспективный класс антиагрегационных веществ

Самородов А. В., Халиуллин Ф. А., Валиуллина З. А.

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, e-mail: avsamorodov@gmail.com

Актуальность. Основная цель использования антиагрегационных препаратов — снижение вероятности тромбоза после разрыва атеросклеротической бляшки, профилактика и лечение острого инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу и тромбоза стента послеинтервентационных кардиологических вмешательств. В связи с тем, что именно тромбоциты играют ключевую роль в инициации тромбообразования, ингибирование их активности представляет собой один из наиболее перспективных способов профилактики и терапии тромбозов.

Цель. Поиск потенциальных антиагрегантов среди впервые синтезированных производных 7-тиетансодержащих ксантинов.

Материалы и методы. В продолжении работ по разработке эффективных антитромботических средств были синтезированы оригинальные соединения ($n = 500$), исследованы токсичность и антиагрегационная активность. Вся исследовательская работа проведена в полном соответствии с рекомендациями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Москва, 2013).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что синтезированные соединения проявляли антиагрегационную активность в условиях скрининговых тестов. Разработана программа прогноза антиагрегационной активности для первичного скрининга впервые изученных соединений в условиях *in silico*. Идентифицированы drug-кандидаты для дальнейшей разработки.

Выводы. По результатам оценки нового класса тиетанилсодержащих производных ксантина обоснована его перспективность в отношении разработки антиагрегационных препаратов.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-132a

Микробиологический скрининг соединений с потенциальной антимикобактериальной активностью

Сароянц Л. В.[1], Юшин М. Ю.[1], Тырков А. Г.[2], Самотруева М. А.[1]

[1]*ФГБУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава, г. Астрахань, e-mail: post@astgmu.ru*
[2]*ФГБУ ВО «Астраханский государственный университет им. В. Н. Татищева» Минобрнауки, г. Астрахань, e-mail: asu@asu.edu.ru*

Актуальность. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам возрастает до угрожающе высоких уровней во всем мире. Все больше бактериальных, в том числе и микобактериальных инфекций, таких как туберкулез и лепра, становится труднее, а иногда и невозможно лечить из-за снижения эффективности антибиотиков. Это свидетельствует о перспективности поиска антимикобактериальных, в том числе, и противолепрозных соединений. Одним из решений данной проблемы является использование фармакологических соединений с известной биологической активностью, которые могут служить первоисточником для моделирования аналогов с улучшенными свойствами.

Цель — выявление наиболее активных соединений производных пиримидина в отношении антимикобактериальной активности (*Mycobacterium lufu* и *Mycobacterium tuberculosis*).

Материалы и методы. Объектами исследований являлись 6 образцов производных пиримидина — 5-(арилметилиден) — 2,4,6-пиримидин-2,4,6 (1H,3H,5H)-трионы под лабораторными шифрами ТАГ1, ТАГ2, ТАГ3, ТАГ4, ТАГ5, ТАГ6 и 7 образцов 5-(гетарилметилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6 (1H,3H,5H)-трионов под лабораторными шифрами ТАГ7, ТАГ8, ТАГ9, ТАГ10, ТАГ11, ТАГ12, ТАГ13, синтезированных на кафедре органической, неорганической и фармацевтической химии АГУ. В основе способа получения соединений лежит реакция конденсации. В качестве тест-культур использовали штамм *M. lufu* и штамм *M. tuberculosis* H37Rv. Антимикобактериальную активность соединений исследовали на среде Школьниковой методом серийных разведений в геометрической прогрессии с коэффициентом 2, от 128 мкг/мл до 0,25 мкг/мл. Препараты сравнения для *M. lufu* — дапсон, для *M. tuberculosis* — изониазид. Исследование острой токсичности и определение границ ЛД50 проводили в течение 15 суток на нелинейных белых половозрелых мышах. Бактериостатическое действие соединений *in vivo* изучали на модели интраплантарного заражения мышей *M. leprae* (модель Shepard).

Результаты и обсуждение. Соединения ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7, ТАГ8, ТАГ12 и ТАГ13 действовали на культуру M. lufu практически идентично дапсону. Наименее выраженный ингибирующий эффект оказывали соединения ТАГ5 и ТАГ6. Наибольший подавляющий эффект на рост *M. tuberculosis* был обнаружен у соединения ТАГ3, который был даже несколько выше, чем у изониазида ($p \leq 0{,}05$). Антимикобактериальное действие соединений ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7 и ТАГ13 в отношении *M. tuberculosis* было сопоставимо с изониазидом. Минимальное ингибирующее воздействие на *M. tuberculosis* отмечено у соединений ТАГ5 и ТАГ12. При изучении острой токсичности установлено, что все соединения являются малотоксичными веществами. Максимальное подавление размножения микобактерий в модели Shepard обнаружено у животных, получавших соединения ТАГ1, ТАГ4, ТАГ8 и ТАГ12.

Выводы. 1. Наибольший подавляющий эффект в отношении *M. lufu* отмечен у соединений ТАГ1, ТАГ4, ТАГ7, ТАГ12 и ТАГ13.

2. По характеру ингибирующего воздействия на рост *M. tuberculosis* соединения ТАГ 1, ТАГ 4, ТАГ 7 и ТАГ13 были сравнимы с изониазидом.

3. Наиболее выраженной антимикобактериальной активностью как в отношении *M. lufu*, так и *M. tuberculosis* обладают соединения ТАГ1, ТАГ4, ТАГ 7 и ТАГ13, что позволяет рассматривать их в качестве наиболее перспективных веществ для дальнейших исследований по поиску антимикобактериальных, в том числе и противолепрозных препаратов.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-132b

Проблемы таргетной и иммунной фармакотерапии меланомы редкой локализации

Сафроненко А. В.[1], Куделина О. М.[1], Ганцгорн Е. В.[1], Бураева М. Х.-Б.[1], Бураева М. Х.-Б.[2]

[1]*Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, e-mail: andreysaf@mail.ru*
[2]*Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава России, г. Ростов-на-Дону*

Актуальность. К внекожным формам меланомы относятся меланома слизистых оболочек (МСО) и увеальная меланома (УМ), которые имеют отличия молекулярного строения по сравнению с меланомой кожи (МК). Согласно данным NCD (США), из 84 836 всех форм меланомы, МСО составляет 1,3 %, из которых 55 % локализуется в области головы и шеи, а случаи развития опухоли из меланоцитов глаза — УМ составляют 5 – 8 %. Нестабильность генетического профиля и высокая мутационная активность МСО и УМ, существенно снижает частоту ответа опухоли на применение существующих стандартных схем лечения меланомы.

Цель. На основании анализа данных литературы, оценить эффективность ингибиторов тирозинкиназы и ингибиторов им-

мунных контрольных точек, которые оказывают значительное влияние на прогноз пациентов с меланомой.

Результаты и обсуждение. МСО чаще диагностируется на более поздних стадиях из-за того, что она возникает в более скрытых областях тела, имеет более низкую частоту мутации гена BRAF и низкий ответ на иммунотерапию, в отличие от МК. В настоящее время, одобренным методом лечения МСО является полное хирургическое удаление первичной опухоли. Однако, у 50 – 90 % пациентов наблюдаются послеоперационные локальные рецидивы. Мутации генов SF3B1, NF1 и KIT имеют более высокую частоту встречаемости при МСО, по сравнению с МК. Пациенты с диагностированной МСО (мутацией гена BRAF V600) получают лечение в виде комбинации препаратов: вемурафениб/кобиметиниб, дабрафениб/траметиниб и энкорафиниб/ бимиметиниб, механизм действия которых основан на двойном ингибировании мутаций BRAF и MEK. При лечении пациентов с метастатической меланомой применяют ингибиторы иммунных контрольных точек, а именно — моноклональные антитела, нацеленные на CTLA-4 (ипилимумаб), либо на PD-1 (ниволумаб и пембролизумаб). 5-летнее наблюдение за 79 пациентами с МСО (исследование CheckMate-067) показало, что комбинация ниволумаба и ипилимумаба, по сравнению с монотерапией ипилимумабом, приводила к значительно более высокой частоте объективного ответа (43 % против 7 %), частоте полного ответа (14 % против 0 %) и уровню общей выживаемости (36 % против 7 %). Тем не менее, пациенты с МСО менее чувствительны к ингибиторам контрольных точек, чем пациенты с МК. Улучшение клинических исходов отмечалось при применении селуметиниба, по сравнению с химиотерапией (темозоломидом или дакарбазином) в исследовании II фазы у 101 пациента с метастатической УМ. У пациентов, получавших селуметиниб, наблюдалась более длительная выживаемость без прогрессирования (ВПБ), чем у пациентов, котором проводили стандартную химиотерапию (15,9 недель, против 7 недель), но в III фазе исследований, ВБП и частота ответов на терапию была крайне низкая. Новый подход к лечению метастатических форм меланомы — это соединения, нацеленные на сплайсосому, которые показали преимущественную летальность для SF3B1-мутантных клеток, на этапе доклинических исследований. В настоящее время, началась I фаза клинических испытаний сплайсосомного ингибитора (H3B-8800), у пациентов с мутациями SF3B1-68.

Выводы. Таким образом, применение таргетной и иммунной терапии значительно повысили эффективность лечения пациентов с УМ и МСО, однако их эффективность остается более низкой, чем у больных с МК. Поэтому поиск и разработка новых лекарственных мишеней для проведения высокоспециализированной противоопухолевой терапии для лечения меланомы редкой локализации — МСО и УМ остается приоритетным направлением современной фундаментальной и клинической фармакологии.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-133

Противоопухолевая активность производных пиридинкарбоновых кислот на ксенографтных моделях EGFR-экспрессирующих неоплазий человека

Семелева Е. В.[1], Блинова Е. В.[2], Тумутолова О. М.[1], Куторкина Е. А.[1], Пакина В. А.[2], Шимановский Д. Н.[2]

[1]*ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, e-mail: shtanina37@mail.ru*
[2]*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, e-mail: bev-sechenov@mail.ru*

Актуальность. Современные достижения в молекулярной биологии привели к революционные изменения в онкофармакологии, заключающихся в прецизионной гено-направленной фармакологии в виде разработки персонализированных молекул, направленных на модуляцию геномных нарушений, а также таргетирование компонентов опухолевого микроокружения. Описанные подходы позволили существенным образом повысить эффективность противоопухолевой терапии, однако, проблема лекарственного лечения злокачественных новообразований сохраняет свою высокую актуальность. Все это диктует необходимость изыскания новых возможностей лекарственной терапии опухолевых заболеваний.

Цель. Изучить противоопухолевую активность производного пиридинкарбоновых кислот ЛХТ-17-19 на ксенографтных моделях EGFR-экспрессирующих немелкоклеточного рака легкого и молочной железы.

Материалы и методы. Противоопухолевую активность ЛХТ-17-19 при внутрижелудочном введении в дозе 3,7 мг/кг/сут изучили на 36 самках 10 – 12-недельных мышей линии *nude*/*nude* BALB/c на ксенографтных моделях EGFR-экспрессирующих немелкоклеточного рака легкого (НРЛ) и молочной железы (РМЖ), воспроизведённых методом, описанным Powell с соавторами (2020) в нашей модификации. Определяли время продолжительности жизни животных, время удвоения опухолевого узла и количество поверхностных метастазов в легких. В качестве препарата сравнения использовали циклофосфамид в дозе 10 мг/кг/сут для НРЛ и 0,5 мг/кг/сут эрлотиниба для РМЖ. Исследование поддержано грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых и государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-843.2022.3.

Результаты и их обсуждение. В контрольной серии опытов опухолевый процесс НРЛ характеризовался удвоением размеров первичного опухолевого узла в течение 7,2 ± 0,6 суток, с высокой метастатической активностью. Продолжительность жизни животных в группе составила в среднем 25,2 ± 2,1 сут. ЛХТ-17-19 достоверно увеличивало время удвоения размера опухолевого узла до 21,5 ± 2,1, что превышало как контрольные значения, так и величину показателя циклофосфамида. По влиянию на продолжительность жизни животных — носителей опухоли — вещество ЛХТ-17-19 более, чем вдвое увеличивало выживаемость животных, превосходя по этому критерию соединение сравнения. Антиметастатическое действие исследуемого вещества и циклофосфамида были сопоставимы.

На ксенографтной модели РМЖ на фоне экспериментальной терапии ЛХТ-17-19 мы установили, что противоопухолевый эффект в виде редукции опухолевого узла, подавления метастазирования сопровождается ростом выживаемости животных: медиана выживаемости мышей — носителей опухоли в контрольной группе без лечения составила в среднем 42 суток, в группе животных, получавших в качестве экспериментальной терапии таргетный препарат эрлотиниб — 60 суток, в группе животных с терапией ЛХТ-17-19 — 73 суток. В контрольной группе поверхностных метастазов было 18,3 ± 2,5 в пересчете на одно животное. В группе препарата сравнения показатель был равен 4,3 ± 2,6 (p = 0,005 при сравнении с контролем), а в экспериментальной группе ЛХТ-17-19 — 5,1 ± 3,4 (p = 0,005 при сравнении с контролем), отсутствуют достоверные различия с группой эрлотиниба.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что таргетирование *EGFR*-зависимого сигнального пути в клетках ксенографтной опухоли может рассматриваться как эффективная стратегия повышения выживаемости с НРЛ и РМЖ.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-133a

Изучение возможности коррекции нарушений поведения в вальпроатной модели аутизма у крыс 2-хлорэтокси-пара-N- диметиламинофенилфосфорил-ацетогидразидом (КАПАХ)

Семина И. И., Никитин Д. О., Валеева Е. В.

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, e-mail: seminai@mail.ru

Актуальность. Аутизм представляет собой сложное дезинтегративное нарушение психического развития, в этиопатогенезе которого ведущая роль принадлежит нарушению экспрессии генов нейромедиаторных систем и синаптической пластичности. Симптомы аутизма характеризуются дефицитом социального взаимодействия, повышенной тревожностью, наличием повторяющегося поведения, ухудшением когнитивных функций при тяжелых формах. Гетерогенность происхождения этих расстройств предполагает создание мультитаргетного подхода к коррекции патогенетических и поведенческих нарушений. С этой целью широко используется моделирование основных симптомов на животных с возможностью поиска патогенетических подходов к коррекции лекарственными средствами.

Цель. Выявить возможность коррекции поведенческих нарушений у крыс в вальпроатной модели аутизма (ВМА) путем применения препарата с мультитаргетным механизмом действия КАПАХ в эксперименте

Методы исследования. Для моделирования ВМА самкам крыс линии Wistar вводили вальпроат натрия подкожно в дозе 500 мг/кг на 12 день беременности Эксперименты проводились на потомстве этих крыс (45 самцов и 50 самок) по достижении ими 3-месячного возраста. Исследование поведенческих характеристик крыс осуществляли через 30 дней после введения КАПАХ (10 мг/кг в/б) и препаратов сравнения: нейролептика рисперидона (1 мг/кг в/б) и антидепрессанта амитриптилина (4 мг/кг в/б). Исследование поведенческих характеристик крыс в ВМА осуществляли с использованием тестов: «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ); «Водный лабиринт Морриса»; «Экстраполяционное избавление»; «Трёхкамерный социальный тест», «Закапывание шариков». Регистрацию поведенческих изменений осуществляли с использованием системы видеотрекинга «EthoVision XT, Noldus» (Нидерланды) с автоматическим спо¬собом анализа треков. Экспрессию генов, ассоциированных с аутизмом (*Drd1, Slc7a5, Gabrb1, Gabrr1, Foxp2, Robo4, Bdnf, Cntanp2, Nlgn1, Nlgn3*) изучали в префронтальной коре, миндалине, мозжечке, гиппокампе крыс в ВМА методом ПЦР в реальном времени (амплификатор CFX96, BioRad) через 24 часа после поведенческого тестирования

Результаты и их обсуждение. Все препараты уменьшали состояние тревожности и у самок и у самцов крыс в ВМА в тесте ПКЛ. В методе «Трехкамерный социальный тест» во 2-ю сессию КАПАХ, также как амитриптилин и ривастигмин, корригировали нарушения социального поведения только у крыс-самцов в ВМА до уровня контрольных значений; в 3-ю сессию опыта выявлены отличия эффектов КАПАХ от препаратов сравнения как у самцов, так и у самок. В тесте «Закапывание шариков» статистически значимые отличия от крыс в ВМА были выявлены только у группы самцов, которым вводили КАПАХ — количество незакопанных шариков было в 2,5 раза ($p < 0.05$) больше, чем у крыс в ВМА. В тесте «Водный лабиринт Морриса» КАПАХ и амитриптилин увеличивали время плавания крыс в ВМА в зоне платформы, причем, в большей степени у самок, чем у самцов, до уровня контрольных значений, тогда как рисперидон влияния на этот показатель не оказывал. Исследование относительного уровня экспрессии генов самцов и самок в ВМА выявил статистически значимые отличия между ними и неоднозначные показатели коррекции с использованием КАПАХ, амитриптилина и ривастигмина.

Выводы. Таким образом, КАПАХ корригирует нарушения поведения у крыс в ВМА, улучшая социальное поведение, снижая уровни тревожности и стереотипности. В целом, направленность эффектов аналогична таковым у препаратов сравнения, тем не менее, мы выявили некоторые отличия КАПАХ и от рисперидона и от амитриптилина.

Исследование поддержано грантом РНФ № 23-25-00325.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-134

Изучение стабильности субстанции нового оригинального соединения с противосудорожной активностью ГИЖ-298 в условиях стресс-испытаний

Сергеева М. С., Грушевская Л. Н., Гаевая Л. М., Денисенко Е. Д., Устинова М. И., Минаев С. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: sergeeva_m_s@inbox.ru

Актуальность. Характеристика стабильности потенциальных лекарственных средств обязательна на этапе фармацевтической разработки, при этом испытания в стрессовых условиях позволяют исследовать пути принудительной деградации изучаемого соединения, а полученные данные могут быть использованы для обоснования условий хранения, разработки оптимальной схемы синтеза субстанции, а также состава и технологии производства лекарственных форм на ее основе.

Цель. Определение гигроскопичности и фотостабильности субстанции ГИЖ-298 в условиях стресс-испытаний.

Материалы и методы. Объект исследования — серийный опытный образец субстанции ГИЖ-298. Испытание на гигроскопичность проводили в климатической камере Binder KBF 115 (Binder, Германия), при температуре 25 °C и 80 % относительной влажности в течение 1 суток. Контролировали внешний вид, прирост в массе, содержание воды и хроматографическую чистоту испытуемого образца. Испытание на фотостабильность проводили на приборе ATLAS SUNTEST CPS+ (ATLAS MTT, США) с набором светофильтров для обеспечения излучения, соответствующего стандарту ID 65. Субстанция ГИЖ-298 была подвергнута действию света в условиях общей световой экспозиции 1,2 млн люкс-ч и энергетической экспозиции в ближней ультрафиолетовой области 200 Вт·ч/м^2. Контролировали внешний вид и хроматографическую чистоту испытуемого образца.

Анализ хроматографической чистоты выполняли на жидкостном хроматографе Infinity 1260 (Agilent Technologies, США) в следующих условиях: стальная колонка BDS Hypersil 250 × 4,6 мм, 5 мкм (Thermo Scientific), подвижная фаза: смесь ацетонитрила, метанола и 0,02 М раствора калия гидрофосфата pH 7,45 (40:40:100, по объему), режим элюирования — изократический, скорость потока — 1,3 мл/мин, температура термостата — 25 °C, объем пробы — 20 мкл, аналитическая длина волны — 210 нм. Содержание воды определяли по методу Карла Фишера с использованием автоматического кулонометрического титратора C20SX (Mettler Toledo, Швейцария).

Результаты и их обсуждение. Через одни сутки испытания на гигроскопичность внешний вид субстанции не изменился по сравнению с контрольным образцом, прирост в массе испытуемого образца составил 0,95 % (что соответствует категории «слегка гигроскопична» согласно Фармакопее ЕАЭС). Содержание воды в испытуемом образце составило 1,06 %, в контрольном — 0,13 %. Хроматографическая чистота испытуемого образца по сравнению с контрольным не изменилась. После световой экспозиции наблюдалось изменение окраски субстанции с ее заметным углублением. Испытуемый образец в верхних слоях приобрел кремоватый оттенок и по внешнему виду отличался от контрольного. Содержание примесей в испытуемом образце резко увеличилось за счет одной из неидентифицированных примесей, присутствующей и в контрольном образце, но в значительно меньшем количестве. Так, в контрольном образце были обнаружены две примеси с относительными временами удерживания 0,35 (0,11 %) и 0,86 (0,41 %), а в испытуемом образце — три примеси с относительными временами удерживания 0,30 (0,07 %), 0,52 (0,05 %) и 0,86 (9,75 %).

Выводы. Установлено, что субстанция ГИЖ-298 слегка гигроскопична и чувствительна к действию света. Можно предположить, что неидентифицированная примесь с относительным временем удерживания 0,86 является продуктом фотодеструкции ГИЖ-298. На основании полученных результатов следует рекомендовать хранить субстанцию «в защищенном от света месте», а также принимать во внимание фотолабильность субстанции при разработке и хранении лекарственных форм ГИЖ-298.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-134a

Влияние фабомотизола на микроциркуляцию крови в модельных экспериментах, воспроизводящих эндотелиальную дисфункцию у крыс

Симоненко С. А., Цорин И. Б, Крыжановский С. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: irvik98@gmail.com

Актуальность. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является причиной многих заболеваний, таких как атеросклероз, гипертония, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и др. Показано, что фабомотизол (афобазол), помимо анксиолитической активности обладает нейро- и кардиопротектерным действием, и, в частности, защищает миокард от ишемического повреждения в условиях ЭД. Однако влияние фабомотизола на микроциркуляцию крови в тканях при наличии ЭД остается неизученным.

Цель. Исследовать влияние фабомотизола на микроциркуляцию крови в мозге, сердце, печени и скелетной мышце в условиях ЭД у крыс.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на наркотизированных белых крысах самцах (уретан 1300 мг/кг, в/б) массой 230 – 250 г. ЭД воспроизводили по методу, согласно которому введенный ингибитор нитроксидсинтаз метилового эфира N^G-нитро-L-аргинина (L-NAME, 0,025 г/кг/сутки, в/б, ежедневное, 7 дней) вызывает блокаду эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), что приводит к развитию ЭД. Животных рандомизировали на 6 групп. В 1-й и 2-й контрольных группах ($n = 7$) крысам вводился L-NAME, измерения микро-

циркуляции производилось на 8 и 14 день соответственно. В 3-й и 4-й экспериментальных группах (n = 9) одновременно с L-NAME крысам вводился фабомотизол (15 мг/кг/сутки, в/б) в течение 7 суток, измерения микроциркуляции производилось на 8 и 14 день соответственно. В 5-й экспериментальной группе (n = 9) крысам после индуцирования ЭД фабомотизол вводился однократно (15 мг/кг, в/в) за 5 минут до измерения микроциркуляции крови. В 6-ой экспериментальной группе (n = 9) крысам после индуцирования ЭД вводился фабомотизол (15 мг/кг/сутки, в/б) в течение 7 суток, измерение микроциркуляции производилось на 14 день эксперимента. Микроциркуляцию в коре головного мозга, миокарде, печени и скелетной мышце оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью компьютеризированных лазерных анализаторов «ЛАЗМА-ОП2» и «ЛАЗМА-Д» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программ LDF 3.0.2.395 и LDF 3.0.2.396. При оценке микрокровотока рассчитывали показатель микроциркуляции в перфузионных единицах (перф. ед.).

Результаты и их обсуждение. Исследование микроциркуляции крови выявило, что при профилактическом применении фабомотизола происходит увеличение микроциркуляции в сердце и скелетных мышцах. Так, если уровень микроциркуляции крови в сердце и мышце у контрольных крыс с ЭД (группа 1) был равен 23,78 ± 0,53 и 8,70 ± 0,34 перф. ед. соответственно, то у животных, получавших фабомотизол (группа 3), этот показатель увеличился до 27,90 ± 1,24 и 11,69 ± 0,50 перф. ед. (p < 0,02) соответственно. Однако, применение фабомотизола в лечебных целях показало его меньшую эффективность. При однократном использовании препарата (группа 5) на фоне сформировавшейся ЭД увеличение микроциркуляции наблюдалось только в скелетной мышце — 10,71 ± 0,53 перф. ед. (p = 0,008). Курсовое применение фабомотизола в течение 7 дней у крыс с ЭД (группа 6) вызвало улучшение микроциркуляции в коре головного мозга и скелетных мышцах. Так, если уровень микроциркуляции крови в этих органах у контрольных крыс (группа 2) был равен 27,21 ± 0,41 и 6,90 ± 0,34 перф. ед. соответственно, то у животных, получавших фабомотизол (группа 6), этот показатель увеличился до 29,06 ± 0,34 и 10,05 ± 0,77 перф. ед. (p < 0,02) соответственно.

Вывод. Таким образом, профилактическое использование фабомотизола уменьшило нарушения микроциркуляции крови, вызванные эндотелиальной дисфункции. Однократное и курсовое применение препарата на фоне сформировавшейся ЭД оказалось менее эффективным.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-135

Антитромботическая активность производного 1,3,4-тиадиазина на модели артериального и венозного тромбоза

Сиротенко В. С.[1], Чупахин О. Н.[2], Кучерявенко А. Ф.[1], Смирнов А. В.[1], Цейтлер Т. А.[2], Сидорова Л. П.[2], Гайдукова К. А.[1], Великородная Ю. И.[1]

[1]*Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Волгоград, e-mail: sirotenko.viktor@yandex.ru*
[2]*УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, г. Екатеринбург*

Актуальность. Применение антиагрегантных средств в терапии ОКС, при коронарном стентировании, атеросклеротических заболеваниях, осложнениях сахарного диабета, тромбофилиях и пр., способствует благоприятному исходу. Однако, используя имеющиеся на данный момент средства, сохраняется риск развития серьезных осложнений. У пациентов наблюдаются вторичные рецидивирующие тромботические события, обильные кровотечения, явления резистентности и пр. Все это указывает на необходимость создания высокоэффективных антитромботических средств с минимальным риском подобных осложнений. В ранее проведенных исследованиях было выявлено производное тиадиазина соединение L-36, проявляющее выраженные антиагрегантные свойства *in vitro* и *in vivo*.

Целью настоящего исследования явилось изучение антитромботических свойств соединения L-36 на различных моделях тромбоза.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 30 нелинейных мышах-самцах и 18 нелинейных крысах-самцах. Антитромботическую активность соединения L-36 (5-фенил-2-морфолино-6Н-1,3,4-тиадиазин) оценивали в условиях *in vivo* при однократном внутрижелудочном введении на моделях адреналин-коллагенового тромбоза (АКТ) с морфологической оценкой тканей легких (DiMinno G., 1983) и тромбоза нижней полой вены (ВТ) (Jin Q.-Q., 2017). Окраску срезов легких осуществляли по Carstair. В качестве препарата сравнения использовалась ацетилсалициловая кислота (АСК) (Sigma, США). Статистическую обработку данных проводили при помощи MS Excel 2019 и GraphPad Prism 8.0.

Результаты и их обсуждение. При моделировании АКТ субстанция соединения L-36 предотвращала гибель 70 % (p < 0,05) животных по сравнению со 100 % гибелью в контрольной группе. АСК уступала по активности соединению L-36, выживаемость животных при ее введении составила 40 %. Микроскопия легочной ткани контрольных животных позволила обнаружить многочисленные тромбы, которые обтурировали просветы сосудов легочной ткани, а также коллагеновые депозиты. У мышей, получавших АСК на фоне АКТ, в легочной ткани отмечали выраженные признаки дистелектаза, геморрагический экссудат, а часть сосудов были перекрыты сладжированными эритроцитам. Микроскопическое исследование легочной ткани мышей, получавших вещество L-36, позволило обнаружить кровоизлияния очагового характера, венозное полнокровие, диапедез эритроцитов в межальвеолярные перегородки. У большинства животных тромбы, в состав которых входили нити фибрина, встречались в единичном экземпляре.

В венозной системе частота встречаемости и риск фатальных осложнений процессов тромбообразования не уступает артериальным. При моделировании ВТ у контрольных крыс было установлено, что средняя масса тромбов, экстрагированных из сосуда, составила 109,5 ± 4,6 мг. В группе животных, получавших соединение L-36, масса тромбов составила в среднем 29,3 ± 1,9 мг (p < 0,05). В значительно меньшей степени проявила активность АСК. Средняя масса тромбов на фоне препарата сравнения составила 72,3 ± 3,1 мг (p < 0,05).

Выводы. Таким образом, введение вещества L-36 нивелировало основные признаки нарушения кровообращения в легочной ткани на модели АКТ. При этом, терапевтическая эффективность вещества L-36 относительно АСК была выше. Процент выживаемости в условиях АКТ в группе животных, получавших соединение L-36, был в 1,8 раза выше, чем в группе АСК. Проведенное исследование демонстрирует высокую эффективность соединения L-36 и в отношении профилактики ВТ, что позитивно может сказываться на предотвращении венозных тромбоэмболий.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-135a

Генотипирование и фенотипирование пациентов с бронхиальной астмой

Смирнов В. В.[1], Батищева Г. А.[2], Гриднев Н. С.[2]

[1]*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, email: rektorat@sechenov.ru*
[2]*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, email: mail@vrngmu.ru*

Актуальность. Бронхиальная астма (БА) является одной из важнейших медико-социальных проблем. Особую актуальность приобретают тяжелые формы БА. Часто тяжелые формы БА требуют лечения глюкокортикостероидами (ГКС). Как было показано ранее, пациенты с гормонзависимой астмой имеют повышенную активность цитохрома P450 [Красных Л. М., Смирнов В. В., Егоренков Е. А. и др. Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2017. — Т. 80, № 11. — С. 7 – 9]. Понимание патогенетической сущности БА изменило взгляд на подходы к диагностике и терапии, которые зависят от многих факторов. Все пациенты с БА используют короткодействующие бронхолитики для купирования приступа удушья, однако, бронходилатационный эффект может быть различным. Одной из причин этого является полиморфизм β2–адренорецептора, который демонстрирует связь между генетическими полиморфизмами мишеней лекарств и клиническим ответом [Бердникова Н. Г. Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия. — 2014. — № 4. — С. 14 – 18].

Целью исследования было выявить зависимость тяжести протекания БА у пациентов и их метаболической активности, а также влияние полиморфизма гена β2–адренорецепторов на эффективность терапии бронхолитиками.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 56 пациентов обоего пола. Оценку метаболической активности CYP3A4 проводили по кортизоловому тесту [Смирнов В. В., Савченко А. Ю., Раменская Г. В. // Биомедицина. — 2010. — № 4. — С. 56 – 60]. Генетический полиморфизм определяли методом ПЦР. Тяжесть заболевания и эффективность терапии бронхолитиками оценивали по АСТ-тесту.

Результаты и их обсуждение. Наиболее частой мутацией у исследованных пациентов была мутация, приводящая к замене глутамина в 27 позиции на глютаминовую кислоту (Gln27Glu). Было выявлено, что пациенты с гетерозиготным типом Arg16Gly чаще требовали применение ГКС, а их метаболическая активность цитохрома P450 была достоверно выше, чем у пациентов без этой мутации. При этом пациенты с полиморфизмом Arg16Arg и Arg16Gly лучше реагировали на применение бронхолитиков, что выражалось лучшими результатами АСТ-теста. Наиболее хорошо отвечали пациенты с полиморфизмом Arg16Arg, что может быть обусловлено более низкой по отношению к пациентам с полиморфизмом Arg16Gly метаболической активностью цитохрома P450.

Выводы. Проведение генотипирования и оценка метаболической активности пациентов с БА позволит рационализировать фармакотерапию и повысить ее эффективность и безопасность.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-136

Экспериментальная оценка гепато-, нефро- и панкреопротекторной активности некоторых пептидных препаратов в условиях воздействия токсических дозировок противотуберкулёзных средств

Смирнов Н. А., Хохлов А. Л., Федоров В. Н., Куликов С. В., Вальмонт Д. Ю., Самарина Е. И.

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль, e-mail: smirnovvv.n@mail.ru

Актуальность. Характерной особенностью химиотерапии туберкулёза является длительный курс лечения и необходимость комбинирования туберкулостатических средств с разным механизмом действия в расчете на эффект потенцирования. При этом помимо усиления основного эффекта происходит потенцирование и побочных токсических эффектов от применяемых препаратов в отношении печени, почек и поджелудочной железы, которые могут быть поражены соответственно в 54 %, 33 % и в 22 % случаев, причем нередко эти органы поражаются одновременно. Одним из перспективных направлений по предотвращению и лечению полиорганной патологии, осложняющей проведение противотуберкулезной химиотерапии, является применение препаратов пептидной природы, часть из которых способна одновременно восстановить не только функцию, но и структуру указанных органов.

Цель. В условиях эксперимента на модели полиорганной патологии, спровоцированной длительным воздействием комплекса противотуберкулёзных средств произвести сравнительную оценку гепато-, нефро- и панкреопротекторной активности как уже применяющихся (глутоксим, даларгин), так и малоисследованных средств (хорионический гонадотропин человека (ХГ), пептид «Х») пептидной или полипептидной природы.

Материалы и методы. Всего в эксперименте было использовано 120 беспородных белых крыс весом 270 – 300 г. Полиорганную патологию моделировали за счет 3-недельного введения изониазида (100 мг/кг внутрижелудочно), рифампицина (125 мг/кг, внутрибрюшинно) в сочетании с внутрибрюшинным введением 25 % раствора этанола (3 г/кг). Все животные были подразделены на 6 групп по 20 особей: 1) интактные; 2) контрольные;3) введение глутоксима 40 мг/кг; 4) даларгина 0,15 мг/кг; 5) ХГ 500 МЕ/кг; 6) пептида «Х» 0,3 мг/кг. Все препараты вводились ежедневно подкожно. По окончанию эксперимента под прикрытием препарата «Золетил» отбирали кровь для биохимического анализа и органы для гистологического исследования.

Результаты и их обсуждение. В результате смоделированной патологии на момент окончания эксперимента в контрольной группе была зафиксирована 70 % летальность. Применение исследуемых препаратов, распределённых по эффективности: глутоксим > ХГпептид«Х» > даларгин, снижало этот показатель в 3,5 – 2 раза. Смоделированная патология сопровождалась поражением печени, почек и поджелудочной железы с характерными изменениями биохимических параметров крови в виде повышения АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубина, снижения белковых фракций; повышения мочевины и креатинина; гипергликемии и снижения активности липазы и панкреатической амилазы. Эти сдвиги коррелировали с патологическими гистологическими изменениями в виде атрофии или некроза основных клеток исследуемых органов (гепатоцитов, почечных клубочков, ацинусов и островков Лангерганса), склерозированием и фиброзом стромы с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Морфометрия, учитывающая процентное соотношение элементов тканей исследуемых органов зарегистрировала высокую корреляцию гистологических изменений с патологическими сдвигами биохимических показателей. По совокупности данных морфометрии и биохимии все исследуемые препараты проявили выраженный органопротекторный эффект, причем в отношении защиты печени средства составили следующий ряд: глутоксим > ХГ > пептид«Х» > даларгин; в отношении защиты почек: ХГ > пептид«Х» > глутоксим > даларгин; в отношении защиты поджелудочной железы: даларгин > пептид«Х» > ХГ > глутоксим.

Выводы. Проведенное исследование продемонстрировало перспективность включения в комплексную терапию туберкулеза ХГ и пептида «Х», а также расширение спектра органопротекторных показаний для глутоксима и даларгина.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-136a

Поиск противоревматических средств среди производных дигидроизоксазолкарбоновой кислоты

Смирнов Н. А.[1], Хохлов А. Л. [1], Федоров В. Н.[1], Корсаков М. К. [2], Куница З. А. [1], Вольхин Н. Н. [1], Леонова О. В. [2], Сулейманов С. Ш. [3], Вдовиченко В. П.[4]

[1]*ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль, e-mail: smirnovvv.n@mail.ru*
[2]*Центр трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, Ярославль*
[3]*Российско-японский медицинский центр САИКО, Хабаровск*
[4]*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно*

Актуальность. Хронические воспалительные заболевания суставно-связочного аппарата, и в частности, ревматоидный артрит, характеризуются высокой инвалидностью (около 70 %) и, как правило, развиваются, начиная с возраста 30 – 35 лет, приводя к снижению доли трудоспособного населения. Терапия заболевания включает применение НПВП, глюкокортикостероидов; распространено потребление препаратов типа глюкозамина и хондроитина.

На основании предварительного математического прогнозирования фармакологически значимых свойств широкого круга полициклических производных имидазола, изоксазола и оксазола с разнообразной молекулярной периферией было синтезировано 2597 соединений, отвечающих основным требованиям современной медицинской химии к потенциально биологически активным соединениям. Проведение *in vitro* высокопроизводительного скрининга на клеточных моделях и изолированных рекомбинантных рецепторах PAR-2 определило хит-серию из 270 соединений, которые были охарактеризованы в ADME панели (описание параметров процессов всасывания, распределения, метаболизма и выделения химического вещества в организме). Для данного исследования было отобрано соединение из ряда амидов 3-азол-замещенной-4,5-дигидроизоксазолкарбоновой кислоты, получившее лабораторное название «ревазол». Он, предположительно, принимает участие в дезактивации PAR-2 (трансмембранных рецепторов, активируемых протеазами).

Цель. Определить возможную противоревматическую активность ревазола *in vivo* на модели, отражающей подавление воспаления, вызванного введением известного агониста PAR-2 2-фурил-LIGRLO-амида.

Материалы и методы. Всего в эксперименте было использовано 60 белых мышей весом 25 – 30 г. Использовалась модель отека лапы мышей после субплантарного введения 2-фурил-LIGRLO-амида однократно в дозе 100 мкг и объемом 30 мкл. Интенсивность воспалительной реакции определялась путем измерения размера отека с помощью плетизмометра. Все

животные были подразделены на 5 групп по 10 мышей в каждой: 1) интактные; 2) контрольные; 3) введение ибупрофена в дозе 100 мг/кг; 4) введение диклофенака 20 мг/кг; 5) введение ревазола 10 мг/кг; 6) введение ревазола 30 мг/кг. Все препараты вводились за 15 мин. до начала эксперимента.

Результаты и их обсуждение. Субплантарное введение индуктора воспаления 2-Furoyl-LIGRLO привело к развитию воспалительного процесса, что сопровождалось повышением объема лапы мышей, максимум которого (+30 %) наблюдался через 120 мин. и далее на протяжении последующих 4 часов опыта практически не изменялся. Введение ибупрофена на развитие отека не влияло. Диклофенак препятствовал развитию отека: через 120 мин. от начала опыта он снижился по сравнению с контролем на треть, а к концу экспери мента в 3 раза. Ревазол более эффективно, чем диклофенак уменьшал воспалительный отек на 120 мин. опыта (на 45 % по отношению к контролю и на 15 % по отношению к группе диклофенака), но уступал ему к концу эксперимента.

Выводы. Таким образом, проведенное исследование показало наличие у ревазола противовоспалительной и противоревматической активности, определение спектра и силы которой требует дополнительного изучения.

Данное исследование было поддержано Министерством здравоохранения Российской Федерации (государственное задание 1022051600008-9-3.1.5;3.2.22).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-137

Деполяризация предсердий у крыс на модели алкогольной кардиомиопатии при сочетанном действии курсового приема фабомотизола и соединения АЛМ-802

Смирнова С. Л.[1], Рощевская И. М.[2], Барчуков В. В.[2], Цорин И. Б.[2], Крыжановский С. А.[2]

[1]*ФГБУН ФИЦ «Коми НЦ УрО РАН», Сыктывкар, e-mail: smirnova.sl@mail.ru*
[2]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, e-mail: compcard@mail.ru*

Актуальность. Алкогольная кардиомиопатия (АКМП) является основной причиной летальности при хроническом алкоголизме, что во многом связано с высоким риском развития злокачественных нарушений сердечного ритма. Поиск новых лекарственных средств, в том числе обладающих выраженной антиаритмической активностью, представляется актуальным. В ФБГНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» под руководством академика РАН Середенина С. Б. создан и фармакологически изучен оригинальный анксиолитик фабомотизол (афобазол), который кроме анксиолитической активности обладает кардиопротективным действием, а так же было сконструировано соединение АЛМ-802 (тригидрохлорид N^1–(2,3,4-триметоксибензил)-N^2–{2-[(2, 3, 4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина), имеющее выраженную антиишемическую (в условиях модели субэндокардиальной ишемии) и антиаритмическую (на моделях аконитиновой аритмии) активность.

Цель исследования: изучение влияния комбинированной терапии фабомотизолом и соединением АЛМ-802 на деполяризацию предсердий в условиях трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии у крыс.

Материалы и методы. Методом синхронной многоканальной кардиоэлектротопографии изучена последовательность деполяризации эпикарда предсердий у крыс в условиях трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии, получавших после окончания 24-недельной алкоголизации, ежедневно в течение 28 дней комбинацию фабомотизола и соединения АЛМ-802 или апирогенную воду внутрибрюшинно.

Результаты и обсуждение. У крыс со сформировавшейся АКМП на эпикарде предсердий формируется дополнительный очаг раннего возбуждения, расположенный в области лакун легочных вен в левом предсердии. От зоны ранней активации в области лакун легочных вен волна возбуждения распространяется к ушку левого предсердия и межпредсердной перегородке и сливается с фронтом деполяризации, движущимся со стороны правого предсердия от синусно-предсердного узла. В результате 28-дневного комбинированного действия фабомотизола и соединения АЛМ-802 у животных с алкогольной кардиомиопатией на эпикарде предсердий наблюдается равномерное распространение волны деполяризации, близкое к таковому у животных контрольной группы, исчезают дополнительные области ранней активации в области лакун легочных вен, формирующиеся в период 24-недельной алкоголизации, восстанавливается последовательное распространение волны деполяризации от области синусно-предсердного узла, близкое к таковому у контрольных животных.

Выводы. Полученные данные позволяют говорить о том, что у животных с алкогольной кардиомиопатией, длительное время получавших фабомотизол и соединение АЛМ-802, риск развития предсердных аритмий и фибрилляции предсердий минимизирован.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-137a

Оценка генотоксических эффектов и отклонений в поведении у потомства крыс в модели перинатальной иммунной активации

Соломина А. С., Плигина К. Л., Родина А. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: annsolomina@yandex.ru

Актуальность. Иммунная активация в организме беременной при бактериальных инфекциях увеличивает риск неврологических нарушений у потомства. Наиболее популярным агентом для моделирования перинатальной иммунной активации (ПИА) у грызунов считается бактериальный эндотоксин липополисахарид (ЛПС). Воздействие ЛПС нарушает развитие мозговых структур у потомства за счет интенсификации окислительного стресса (ОС), в результате которого активные формы кислорода повреждают ДНК тканей и органов плода. Концепция о ранее установленной взаимосвязи между повреждениями ДНК и нарушениями пре- и постнатального развития в моделях различных патологических состояний и воздействий в период беременности легла в основу данной работы.

Цель. Оценить ДНК-повреждения в органах плодов и постнатальное развитие потомства крыс в условиях перинатальной иммунной активации.

Материалы и методы. Моделирование перинатальной иммунной активации осуществляли внутрибрюшинным введением липополисахарида (ЛПС) (Lipopolysaccharides from Escherichia coli 0111:B4, Sigma) в 0,9 % растворе NaCl. ЛПС вводили в дозе 0.2 мг/кг однократно внутрибрюшинно на 16 день беременности в соответствии с литературными сведениями и результатах собственных экспериментов по отработке модели ПИА с отсутствием эмбриолетального действия и гибели новорожденного потомства. Крысам контрольных групп внутрибрюшинно вводили эквивалентные объемы 0,9 % NaCl в аналогичный срок беременности. У одной части беременных крыс определение ДНК-повреждений методом ДНК-комет в щелочной версии и мтДНК методом ПЦР в клетках плаценты, головы и туловища эмбрионов, соответственно, проводили спустя 6 часов после однократного введения ЛПС. Другую часть крыс оставляли до родов для последующей оценки поведения в тестах «Открытое поле», «Распознавание нового объекта» и «Т-образный лабиринт» у половозрелого потомства на 70, 77 и 84 дни жизни.

Результаты и обсуждение. Выраженный генотоксический эффект в клетках плаценты и эмбрионов выявлен через 6 часов после однократного введения ЛПС в дозе 0,2 мг/кг. В клетках плаценты уровень ДНК-повреждений был выше наблюдаемого в контроле в 4,4 раза, в тканях головы и туловища эмбриона в 4,5 и 5,5 раз, соответственно. Оценка поврежденности мтДНК позволила установить, как положительные, так и отрицательные значения показателя, которые могут свидетельствовать о высокой степени поврежденности мтДНК или ее деградации в клетках плацент и эмбрионов крыс с ПИА ЛПС. Анализ данных выявил положительную корреляцию между показателем поврежденности ядерной ДНК (%ДНК в хвосте комет) и поврежденностью мтДНК в клетках туловища эмбриона ($r = 0,65$; $p = 0,023$).

У половозрелого потомства на фоне ПИА регистрировали значимые нарушения в поведении: отсутствие наблюдаемого в норме угашения горизонтальной двигательной активности и исследовательской активности при тестировании в «Открытом поле», ухудшение непространственной памяти в тесте «Распознавания нового объекта», отказ от обучения и снижение

адаптационных способностей в новой среде в условиях «Т-образного лабиринта». Эти нарушения были более выражены у самок потомства и согласуются с результатами независимых исследований.

Выводы. На модели ЛПС-индуцированной перинатальной иммунной активации выявлена поврежденность ядерной и митохондриальной ДНК в клетках плаценты и эмбрионов крыс и отклонения в поведении у половозрелого потомства, ярче выраженные у самок. Качественный спектр выявляемых нарушений и их количественная выраженность позволяет заключить, что модель перинатальной иммунной активации у крыс с использованием ЛПС, имитирующая бактериальную интоксикацию, пригодна для поиска фармакологических средств коррекции пре- и постнатальных нарушений.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-138

Оценка нейротоксического действия этанола с помощью микроскопического исследования структур головного мозга у крыс

Сорокина А. В., Мирошкина И. А., Алексеев И. В., Колик Л. Г., Дурнев А. Д.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г Москва, e-mail: alex54.sorokina@icloud.com

Актуальность. Хроническое потребление алкоголя вызывает изменения, проявляющиеся на нейрофизиологическом уровне как структурные и функциональные повреждения отдельных областей головного мозга, которые ассоциируются с процессами формирования оперативной памяти. С целью разработки и поиска эффективных нейропротективных средств, защищающих от морфологических изменений, связанных с длительным употреблением алкоголя и его отменой, предложена методика хронической полупринудительной алкоголизации мелких лабораторных животных для воспроизведения патофизиологических особенностей нейротоксического действия этанола на ЦНС.

Цель. Валидация методики полупринудительной алкоголизации беспородных крыс с помощью микроскопического исследования коры больших полушарий, гиппокампа и коры мозжечка.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на беспородных крысах самцах весом 500 – 540 г., потреблявших 10 % раствор этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 30-ти недель (n = 10), и неалкоголизированных крысах того же возраста (n = 10). Для исследований использовали животных, среднесуточное потребление этанола у которых составляло не менее 4,5 г/кг в пересчете на этанол. Головной мозг извлекали целиком, вырезанные фрагменты помещали в заливочные кассеты, затем осуществляли гистологическую проводку по стандартному протоколу. Ткани заливали в среду Paraplast. Гистологические срезы толщиной 5 – 6 микрон окрашивали галлоцианин-эозином. Готовые микропрепараты исследовали с помощью микроскопа Nikon Eclipse 55 I (Япония) при увеличении 40, 100, 200 и 400. Документировали изображения фотокамерой Nikon DS-Fi1c с программой визуализации NIS Elements BR.

Результаты и их обсуждение. Микроскопическое исследование головного мозга алкоголизированных крыс позволило установить выраженные дистрофические и дегенеративные изменения в коре больших полушарий, гиппокампе и коре мозжечка, сопровождавшиеся микроциркуляторными расстройствами. В коре больших полушарий алкоголизированных крыс выявлены сморщивание перикарионов нейронов зернистого и пирамидного слоев, базофилия их цитоплазмы и гиперхроматоз ядер. Хромофильная зернистость Ниссля из-за сморщивания перикарионов плохо визуализировалась. В целом, неспецифические структурные изменения в коре больших полушарий алкоголизированных крыс сочетались с выраженным уменьшением размеров перикарионов нейроцитов по сравнению с неалкоголизированными животными. Наиболее выраженные изменения морфологии старой коры алкоголизированных крыс обнаружены в зонах CA1 и CA3 гиппокампа. Перикарионы этих зон были уменьшены в размерах, сморщены, зачастую сплющены с двух сторон. Цитоплазма в них была гиперхромна, с плохо заметной зернистостью, ядра в большинстве своем пикнотичны, регистрировали признаки нарушения проницаемости сосудов в виде периваскулярного и перицеллюлярного отека. В коре мозжечка, наряду с циркуляторными изменениями, отмечали явления кариолизиса, при этом у большинства крыс кариоцитолизис приводил к массовому выпадению нейронов Пуркинье.

Выводы. Исследование микроскопической картины коры больших полушарий, гиппокампа и коры мозжечка может быть использовано для подтверждения повреждающего действия этанола на ЦНС, а также для фармакологического изучения нейропротективных свойств биологически-активных соединений в условиях этанольной нейротоксичности.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-138a

Клиническое значение генетического полиморфизма мембранного транспортёра при антиатеросклеротической терапии у пациентов сахарного диабета 2 типа, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Сорокина Ю. А., Ловцова Л. В.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ России, г. Нижний Новгород, e-mail: zwx@inbox.ru

Актуальность. Белок OATP1B1 находится на базолатеральной мембраной гепатоцитов, обеспечивая захват печенью препаратов и естественных метаболитов. Ген SLCO1B1 кодирует белок, транспортирующий ксенобиотики, в том числе статины, из крови портальной системы в гепатоциты. Носители минорного аллельного варианта SLCO1B1 ассоциируется с высоким риском нежелательных лекарственных реакциий и побочных эффектов на фоне применения статинов (рабдомиолиз, нарушение углеводного обмена), что особенно важно учитывать при их назначении у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Ввиду пандемии новой коронавирусной инфекции, также необходимо учитывать и постковидные осложнения.

Цель. Выявить потенциальную корреляцию генетического полиморфизма мембранного транспортёра OATP1B1 с тяжестью побочных эффектов (миалгии и слабость) у пациентов сахарного диабета 2 типа с целью коррекции назначенной схемы терапии аторвастатином после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. В исследовании включено 380 пациентов с СД 2 типа, подписавшие добровольное информированное согласие, которые перенесли новую короновирусную инфекцию различной степени тяжести, возраст больных составил 63,3 ± 3,4 года. Пациентам проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями. Все пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, длительности СД2, уровню компенсации углеводного обмена. Первую группу составили пациенты без статинотерапии, вторую группу составили пациенты, которые принимают установленную дозу аторвастатина 40 мг в сутки. У пациентов был клинически выражен постковидный синдром, согласно современной классификации. Проводился сбор анамнеза, в том числе опрос о выраженности мышечной слабости, мышечных болей, скованности движений. Выявление полиморфизма гена основывалось на анализе геномной ДНК человека, выделенной из лейкоцитов крови, методом полимеразной цепной реакции «SNP-ЭКСПРЕСС» ООО НПФ «Литех». Всех пациентов генотипировали по аллельному варианту SLCO1B1 (Val174Ala, c.521TC, rs4149056) методом ПЦР в реальном времени. Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частот аллелей между различными группами использовали критерий χ^2 Пирсона. Применялся критерий отношения шансов с расчетом для него 95 % доверительного интервала.

Результаты и их обсуждение. В результате генотипирования по аллельному варианту SLCO1B 1 было установлено: гомозигота T (0,56), гетерозигота TC (0,38), гомозигота C (0,6), что соответствует общероссийской популяции. В обеих исследуемых группах распределение не отличалось. У пациентов, принимающих аторвастатин, найдена ассоциация минорной аллели c.521T>C гена SLCO1B1 с выраженностью нервно-мышечной боли и повышенной утомляемости, как следствие более выраженного постковидного синдрома, по сравнению с пациентами, которым аторвастатин не назначен.

Выводы. Предполагается корреляция минорного аллеля генетического полиморфизма мембранного транспортёра

OATP1B1 с выраженностью побочного эффекта статинов (мышечная слабость) у пациентов сахарного диабета 2 типа на фоне постковидного синдрома. Генотипирование c.521T>C аллельного варианта гена SLCO1B1 может быть рекомендовано для повышения эффективности и безопасности персонализированной терапии статинами в постковидный период у пациентов с СД 2 типа.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-139

Смещенные опиоидные анальгетики — новый класс обезболивающих средств

Спасов А. А.[1], Елисеева Н. В.[1], Лифанова Ю. В.[1], Гречко О. Ю.[1], Васильев П. М.[1], Жуковская О. Н.[2], Морковник А. С.[2]

[1]*ФГБОУ ВО ВолгГМУ, г. Волгоград, Россия, e-mail: aspasov@mail.ru*
[2]*НИИ ФОХ ЮФУ, г. Ростов-на-Дону, Россия*

Актуальность. Клиническое применение каппа-опиоидных агонистов, несмотря на отсутствие значимого наркогенного потенциала, ограничено каппа-рецептор-специфичными психоневрологическими нежелательными эффектами в виде седации, дисфории и депрессии, механизм формирования которых обеспечивается передачей сигнала по β-аррестин-2 внутриклеточному сигнальному каскаду с активацией митоген-активируемой протеинкиназы — p38МАРК. Принадлежность избирательных ингибиторов p38МАРК к фторфенилпроизводным имидазольных систем явилось предпосылкой для включения указанных фрагментов в состав новых молекул, последующему синтезу в НИИ ФОХ ЮФУ новых конденсированных полициклических систем на основе бензимидазола и определению соединения лидера — РУ-1205.

Целью работы явилось проведение полного цикла доклинических исследований РУ-1205 с определением антиноцицептивных, аддиктивных/аверсивных и МАРК-ингибирующих свойств, общей и специфической токсичности.

Материалы и методы. Антиноцицептивную активность исследована на моделях центральной и периферической соматогенной и нейрогенной боли. Проведен 2D-, 3D-анализ структурного сходства и молекулярный докинг. Первично-подкрепляющие свойства оценивали в тестах «внутривенное самовведение», «лекарственная дифференцировка» и «электрическая самостимуляция мозга», аверсивное действие — по методике условной реакции избегания места (УРИМ) с использованием селективных несмещенных каппа-агонистов и ингибиторов p38МАРК. Изучали общетоксическое, иммунотоксическое, генотоксическое действие, репродуктивную токсичность и аллергизирующие свойства.

Результаты и их обсуждение. РУ-1205 эффективно блокирует ноцицептивные реакции, запуская как центральные, так и периферические механизмы анальгезии, сопоставимо/превосходя буторфанол и морфин в экспериментах *in vivo*. Каппа-рецепторный профиль экспериментально доказан *in vitro* на модели семявыносящего протока кролика ($ЭК_{50}$ вещества РУ-1205, буторфанола и U 50,488 составили 2 nM, 9800 nM и 7 nM соответственно), а также *in vivo* с использованием каппа-селективного антагониста NorBNI (норбиналторфимина). Соединение не проявляет первично-подкрепляющих свойств в тестах по выработке и поддержанию поведенческой реакции внутривенного самовведения, дифференцировочных интероцептивных стимульных свойств, сходных с таковыми буторфанола, не активирует систему положительного подкрепления. Результаты исследования аверсивных свойств соединения указывают на отсутствие способности вызвать дисфорию. Коэффициент пространственного сходства молекулы РУ-1205 с селективным ингибитором α-p38МАР-киназы SB203580 *in silico* показал высокое сходство, а в *in vivo* тестах нивелировал аверсивные свойства сбалансированного каппа-агониста U-50488 в тесте УРИМ при системном введении. По результатам исследования токсичности для соединения РУ-1205 отсутствует специфическая симптоматика интоксикации традиционными опиоидами, патологическое влияния на основные гомеостатические структуры крыс при изучении хронической токсичности, а также отсутствуют существенные изменения при определении специфической токсичности.

Выводы. РУ-1205 является структурно новым высокоэффективным малотоксичным каппа-опиоидным анальгетиком с функционально-селективным действием.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-139a

Купирование негативного влияния вальпроатной кислоты неонатальным введением Ac-D-MPRG в модели расстройства аутистического спектра

Стаханова А. А.[1], Голубович В. П.[2], Воскресенская О. Г.[1]

[1]*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва, Россия, e-mail: anna.stahanova@inbox.ru*
[2]*Институт биоорганической химии НАН Беларусь, г. Минск, Беларусь*

Актуальность. Расстройства аутистического спектра (РАС) — одна из наиболее частых форм нарушения нервно-психического развития. Вальпроевая кислота (ВПА) в высоких концентрациях меняет функционирование многих генов и структур мозга, что приводит к развитию фетального вальпроатного синдрома. С-концевая последовательность аргинин-вазопрессина (АВП) является важным участком для проявления поведенческих эффектов. Однако, было показано, что аналог АВП(6-9) — Ac-D-Met-Pro-Arg-Gly-NH_2 — при интраназальном введении обладает биологической активностью, превосходящей сам прототип. Предполагается, что пептид можно использовать, как ноотропное лекарственное средство при расстройствах аутистического спектра, следовательно, необходимо выявить влияние тетрапептида на динамику когнитивных процессов у крыс.

Цель. Изучить влияние тетрапептида Ac-D-MPRG на различные формы поведения животных, подвергшимся влиянию вальпроевой кислоты, в стрессогенных условиях теста «Условная реакция активного избегания» (УРАИ).

Материалы и методы. В эксперименте участвовали 4 группы животных. Двум группам с 6 по 12 дни жизни внутрибрюшинно вводили воду (H_2O) и двум группа ВПА в дозе 150 мг/кг. В дальнейшем двум из этих групп с 14 по 21 дни интраназально вводили H_2O, а двум — Ac-D-MPRG в дозе 10,0 мкг/кг (H_2O+H_2O; ВПА+H_2O; H_2O+Ac-D-MPRG; ВПА+Ac-D-MPRG. В работе использовали стандартные поведенческие тесты: «Принудительное плавание» на 39 день жизни, «Светло-темная камера» — 42 день и четырехдневный тест УРАИ. Каждому животному предъявлялось по 10 попыток в течение 4 дней обучения. Через неделю после обучения животных тестировали для проверки сохранения выработанного навыка.

Результаты и их обсуждение. В группе, получавшей H_2O+Ac-D-MPRG наблюдали снижении степени депрессивности, уровня тревожности и эмоциональности животных; ускорение выработки навыка и его сохранение по сравнению с группой H_2O+H_2O.

В тесте «Принудительное плавание» наблюдали у животных из группы ВПА+H_2O достоверное снижение суммарного времени активного плавания (p = 0,026), по сравнению с группой, получавшей ВПА+Ac-D-MPRG. В свою очередь у животных, получавших ВПА+Ac-D-MPRG, иммобилизация наступает (p = 0,0002) позже и длится меньше (p = 0,0004), чем у крыс из группы ВПА+H_2O. Это свидетельствует о положительном влияние Ac-D-MPRG на степень депрессивности животных и сглаживает влияние ВПА.

В тесте «Светло-темная камера» животные из группы ВПА+H_2O проводили меньше времени на свету, по сравнению с группой ВПА+Ac-D-MPRG (p = 0,00003), а также совершали меньше стоек в светлом отсеке камеры (p = 0,007) и суммарное количество стоек тоже меньше (0,003).

В тесте «УРАИ» в группе ВПА+H_2O количество выполненных реакций (ВР) у животных меньше по сравнению с группой ВПА+Ac-D-MPRG в 1 день обучения (p = 0,0090), во 2 день (p = 0,0036), в 4 день (p = 0,0020), а также на 11 день при проверке сохранения выработанного навыка (p = 0,038). Суммарное количество ВП за 4 дня обучения так же больше.

Выводы. Синтетический аналог фрагмента АВП(6-9) — Ac-D-MPRG — при хроническом неонатальном введении на фоне вальпроатной модели РАС оказывает положительное влияние на эмоциональность животных, снижает степень депрессивности и улучшает формирование памяти.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-140

Влияние композиции Содерм®-Форте с Цитофлавином® на микроциркуляцию в десне крыс

Стаценко Е. В.[1], Задорожний М. А.[2], Хейгетян А. В.,[2] Попков В. Л.[1], Раваева М. Ю.[3], Чуян Е. Н.[3], Литвинова Н. Г.[1], Крючкова М. А.[1]

[1]*Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Краснодар, e-mail: liza.statsenko.0202@mail.ru*
[2]*Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, e-mail: markys-97@yandex.ru*
[3]*Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, г. Симферополь, e-mail: ravaevat@yandex.ru*

Актуальность. Изменения в системе микроциркуляции (МЦ) отражают нарушения физиологических процессов в организме и служат диагностическим и прогностическим фактором многих патологических состояний, в том числе воспалительных поражений тканей пародонта. Поскольку в патогенезе микроциркуляторных расстройств важную роль играют процессы свободно-радикального окисления, препараты, обладающие антиоксидантным действием, представляют определенный интерес с точки зрения фармакологической коррекции нарушений кровотока в микроциркуляторном русле.

Исходя из вышеизложенного представляло интерес провести сравнительную оценку влияния Содерм®-Форте, Цитофлавина® и их сочетания на микроциркуляцию в слизистой оболочке крыс, что может иметь важное значение при комплексном применении этих веществ при заболеваниях пародонтального комплекса.

Цель исследования — провести сравнительную оценку влияния Содерм®-Форте, Цитофлавина® и их сочетания на микроциркуляцию в слизистой оболочке десны крыс.

Материалы и методы. Для исследования процессов МЦ применяли метод лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ). Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Wistar массой 210 – 230 г. Животные случайным образом были разделены на 4 группы по 10 особей в каждой: 1 группа — контрольная; животным 2 группы наносили гель Содерм®-Форте на слизистую оболочку десны под нижними резцами; животным 3 группы вводили Цитофлавин® в дозе 100 мг/кг, внутрибрюшинно (в/бр); крысам 4 группы наносили гель Содерм®-Форте на десну на фоне в/бр введения Цитофлавина® в дозе 100 мг/кг. Показатели кровотока регистрировали через 30 и 60 мин.

Результаты и их обсуждение. Нанесение геля Содерм®-Форте на десну крыс увеличивало перфузию тканей за счет повышения базального уровня секреции NO, активности прекапиллярных сфинктеров и метартериол, снижения активности симпатических адренергических вазомоторов.

На фоне в/бр введения Цитофлавина® увеличивалась активность прекапиллярных сфинктеров и метартериол, а также внесосудистых компонентов МЦ, но не изменялась перфузия тканей.

Комбинированное применение Содерм®-Форте и Цитофлавина® изменяло показатели МЦ в меньшей степени, чем Содерм®-Форте, но более выраженно, чем Цитофлавин®. Комбинация данных препаратов в целом увеличивала МЦ в тканях десны через 30 мин за счет увеличения активности миогенного и пульсового ритмов, а через 60 мин — повышения активности всех осцилляторных компонентов без значительного увеличения общей перфузии тканей.

Выводы. Применение Содерм®-Форте, Цитофлавина® и их композиции повышает микроциркуляцию в слизистой оболочке десны крыс; по способности увеличивать кровоток отмеченные вещества и их сочетание можно расположить в следующий убывающий ряд: Содерм®-Форте > Содерм®-Форте + Цитофлавин® > Цитофлавин®.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-140a

Изучение нейропротективной активности агониста эритропоэтинового гетерорецептора EPOR/CD131 — ARA 290 при моделировании таупротеинпатии

Степенко Ю. В., Шмигерова В. С., Покровская Т. Г.

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), г. Белгород, e-mail: stepenko@bsu.edu.ru

Актуальность. Нейродегенеративные заболевания (НЗ) — представляют собой кластер заболеваний, которые характеризуются разнообразными звеньями патогенетических процессов, но имеющие общую фенотипическую картину это прогрессирующая потеря памяти, наличие олигобрадикинезии, мышечной слабости вплоть до пареза конечностей, а также утрата социальных контактов. Появление вышеперечисленных симптомов обосновано за счет отложения внеклеточных β-амилоидных бляшек и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, состоящих из агрегатов Тау в отделах головного мозга. Патологический (гиперфосфорилированный) Тау белок способен разрушать синаптический состав и структуру нейрона, приводя к синаптической дисфункции и последующей потери синапса, что чревато дальнейшей индукцией к агрегации Тау и к нейровоспалению. На сегодняшний день потенциальных тау-таргетных препаратов для профилактики и лечения не зарегистрировано, но перспективным препаратом может выступать агонист эритропоэтинового гетерорецептора EPOR/CD131 — ARA 290, который благодаря связыванию с янус-киназой 2 через сигнальные пути опосредует антиапоптические и противоспалительные эффекты, тем самым показывая перспективность своего применения.

Цель. Изучить нейропротективную активность агониста эритропоэтинового гетерорецептора EPOR/CD131 — ARA 290 при моделировании таупротеинпатии на трансгенной линии мышей P301S.

Материалы и методы. Экспериментальная работа проводилась на 12-недельных гомозиготных самцах трансгенной линии мышей P301S $n = 40$ и на самцах дикого типа C57Bl/6J $n = 20$, фармакокоррекция осуществлялась в течение 8 недель. Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении со свободным доступом к пище и воде, все манипуляции проводились в соответствии с международными нормами экспериментальной этики и с требованиями GLP.

С целью оценки уровня тревожности использовали устройство приподнятый крестообразный лабиринт, который имел два открытых и два боковых закрытых рукава (каждый 35 см × 5,5 см), а также открытую центральную платформу (5,5 см × 5,5 см), приподнятую на 60 см над землей. Мышей акклиматизировали перед тестированием в течение 1 часа, а затем помещали на центральную платформу лицом к открытому рукаву. Поведение мыши регистрировали в течение 5-минутного периода тестирования. Для оценки тревожного поведения измеряли процент времени, проведенного в открытых рукавах и пройденное расстояние.

Результаты и их обсуждение. 1 группа — мыши P301S, получавшие ARA 290; 2 группа — мыши P301S, получавшие хлорид натрия; 3 группа — мыши дикого типа C57Bl/6J, получавшие хлорид натрия. Больше всего времени в открытом рукаве проводили мыши 2-ой группы (55 ± 3,3 %) и 1-ой группы (45 ± 3,1 %), у 3-ей процент времени составил 30 ± 2,8 %. Это объясняется снижением тревожного поведения у мышей P301S по сравнению с диким типом. Существенных различий между пройденным расстоянием нет, у 1 группы 3490 ± 250 см, 2 группа 4150 ± 450 см, а у 3 группы 2650 ± 100 см.

Выводы. Трансгенные мыши P301S, получавшие терапию ARA 290 продемонстрировали сниженный уровень тревожности и гиперактивное состояние ввиду замедления нейродегенерации.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки Российской Федерации, Соглашение № 075-15-2021-1346.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-141

Изучение рецепторных механизмов кардиопртективного действия N^1–(2,3,4-триметоксибензил)-N^2–{2-[(2, 3, 4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина

Столярук В. Н.[1], Барчуков В. В.[1], Зинченко В. П.[2], Цорин И. Б.[1], Теплов И. Ю.[2], Вититнова М. Б.[1], Мокров Г. В.[1], Крыжановский С. А.[1]

[1]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: vns539@yandex.ru*
[2]*ФГБУН «Институт биофизики клетки Российской академии наук» (ИБК РАН), г. Пущино, e-mail: vpz@mail.ru*

Актуальность. Согласно современным представлениям, аномальная активность Ca^{2+}-регулирующих каналов (рианодиновые рецепторы — RyR2) саркоплазматичекого ретикулума (СПР) кардиомиоцитов играет одну из ключевых ролей в патогенезе хронической сердечной недостаточности и аримогенезе, в силу чего поиск оригинальных антагонистов RyR2 представляется актуальной задачей.

Цель. Изучение рецепторных механизмов, лежащих в основе кардиопротективного действия N^1–(2,3,4-триметоксибензил)-N^2-{2-[(2, 3, 4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина.

Материалы и методы. *Электрофизиологические исследования.* В работе использовали смешанную нейроглиальную культуру клеток гиппокампа, выделенную из мозга новорожденных (P1-3) крыс линии Вистар. Уровень концентрации внутриклеточного кальция ($[Ca^{2+}]i$) оценивали с помощью двухволнового зонда Fura-2 по стандартной методике. Для измерений $[Ca^{2+}]i$ использовали систему анализа изображений на основе моторизованного микроскопа Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Германия). Для возбуждения и регистрации флуоресценции Fura-2 использовали фильтр 21HE (Carl Zeiss, Германия) с фильтрами возбуждения BP340/30 и BP387/15. *Эксперименты на изолированной полоске миокарда.* Полоску располагали между двумя платиновыми электродами, расположенными на расстоянии 2 – 3 мм. Затем ткань помещали в резервуар объемом 5 мл, заполненный раствором Кребса-Хенселайта. Сокращение полоски миокарда вызывали одиночными прямоугольными импульсами (4 мс, 10 В, 1 Гц) с помощью электростимулятора HSE (Германия). Для регистрации сокращений полосок использовали систему регистрации данных PowerLab 8/35, а для обработки полученных результатов — программное обеспечение LabChart 7 Pro. *Статистический анализ.* Нормальность распределения полученных данных проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для определения статистической значимости изменений использовали дисперсионный анализ повторных измерений с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Дункану. Полученные результаты представляли в виде средних арифметических и их стандартных ошибок.

Результаты и их обсуждение. С помощью двухволнового зонда Fura-2 продемонстрировано, что соединение АЛМ-802 (69,8 μМ) во время деполяризации эффективно препятствует повышению концентрация ионов Ca^{2+} в цитозоле нейронов. Поскольку ранее нами было показано, что соединение АЛМ-802 не влияет на активность Ca^{2+} каналов, можно было предположить, что уменьшение под его влиянием Ca^{2+}-ответа при деполяризации мембраны обусловлено ингибированием соединением АЛМ-802 выброса ионов Ca2+ из цистерн СПР. В экспериментах на полоске миокарда показано, что агонист RyRs кофеин значимо ($p < 0,05$) увеличивает амплитуду сокращений полоски миокарда. Соединение АЛМ-802 ($5 \cdot 10^{-5}$ М) в существенной мере уменьшает амплитуду сокращений изолированной полоски миокарда ($p < 0,05$) и полностью блокирует её положительный инотропный ответ на кофеин.

Выводы. Показано, что соединение АЛМ-802 блокирует RyR2, что представляется важным, поскольку известно, что в условиях патологии миокарда аномальная активность RyR2 инициирует диастолическую утечку ионов Ca^{2+} из цистерн СПР, что влечет за собой снижение инотропной функции левого желудочка сердца и значительно повышает риск развития злокачественных аритмий.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-141a

Снижение риска развития нежелательных эффектов лекарственных средств с помощью искусственного интеллекта

Судаков В. А.[1,2], Шимановский Н. Л.[1,3]

[1]*РЭУ им. Г. В. Плеханова, г. Москва, e-mail: sudakov@ws-dss.com*
[2]*ИПМ им. М. В. Келдыша РАН, г. Москва, e-mail: sudakov@keldysh.ru*
[3]*РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, e-mail: shimannn@yandex.ru*

Актуальность. Накопленный опыт изучения проблемы побочного действия лекарственных средств (ЛС) свидетельствует о том, что многие лекарственные осложнения являются следствием медицинских ошибок. Риск развития нежелательных реакций увеличивается при одновременном применении нескольких лекарственных препаратов, особенно если не учитывать индивидуальных особенностей пациента.

Решить эти проблемы только совершенствованием обучения врачей в области фармакологии и системы фармаконаздора в виду ограниченности человеческой памяти невозможно. Поэтому ученые обратились к смежным дисциплинам — информатике и медицинской кибернетике, которые базируясь на аналитике Больших объемов данных (PubMed, VigiBase, Cochrane Database of Systematic Reviews, ГРЛС и др.) могут помочь разработать алгоритмы искусственного интеллекта, позволяющие создавать и внедрять системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) на основе использования Больших данных доказательной медицины применения ЛС как в виде моно-, так и полифармакотерапии в условиях коморбидности.

Цель работы — это создание облачной СППВР, основанной на переводе основных сущностей фармакологии в цифровую форму, сопоставимую с лучшими практиками и перспективной для интеграции с медицинскими информационными системами.

Материалы и методы. Использованы нормативные документы, формулярные руководства, справочники, выполненные в соответствии правилами доказательной медицины: рубрикатор клинических рекомендаций, государственный реестр лекарственных средств, база данных по лекарственных средствам, база данных по взаимодействию лекарственных средств.

Применены методы искусственного интеллекта, включающие тематическое моделирование, автоматическое аннотирование, перевод понятий в векторную форму, построение семантических графов на основе машинного обучения: интеллектуальный анализ текста, классификация текстов и тематическое моделирование.

Результаты и их обсуждение. Создана методология снижения рисков полифармакотерапии; разработана унифицированная структура базы данных по лекарственным препаратам; осуществлено векторное представление основных специфических понятий в фармакологии (эмбединги), определяющих эффективность и побочные действия лекарственных препаратов, разработаны специализированные модели кодирования. Архитектура СППВР для снижения рисков полифармакотерапии и алгоритмы асинхронной загрузки и обработки Больших данных по лекарственным веществам позволяют создать модель рационального выбора лекарственных препаратов на основе векторного критерия, учитывающего индивидуальные особенности пациента.

Выводы. Разработаны модели машинного обучения для обработки и анализа Больших данных в области фармакологии, включающих нормативные документы, инструкции по применению лекарственных препаратов, достоверные медицинские ресурсы. Данный подход позволяет осуществить построение базы знаний СППВР, ориентированной на практическое применение в реальной медицинской практике.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ № 23-75-30012.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-142

Развитие фармакорезистентности у крыс линии Крушинского – Молодкиной

Сурина Н. М., Гюнтнер С. М., Решетникова А. А., Федотова И. Б., Полетаева И. И.

ФГБОУ высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Биологический факультет, г. Москва, e-mail: Opera_ghost@inbox.ru

Актуальность. Линия Крушинского – Молодкиной (КМ) разводится в условиях строгого братско-сестринского скрещивания и обнаруживает высокую экспрессивность и пенетрантность судорожных припадков аудиогенной эпилепсии (АЭ). Судорожный припадок у них начинается в пределах 1 – 3 с после включения звука и в течение 10 с заканчивается полной тонической экстензией конечностей и мышц туловища. Рост интенсивности судорог АЭ в поколениях селекции делает актуальным получить оценку эффективности действия классических антиэпилептических (противосудорожных) препаратов в сравнении с их эффектами на более ранних поколения крыс линии КМ.

Целью исследования была проверка противосудорожной эффективности двух препаратов разного механизма действия — вальпроата натрия и леветирацетама — в настоящее время (2022 г) в сопоставлении их с аналогичными данными 1996 и 2007 гг.

Материалы и методы. Оба тестируемых препарата вводились в.бр. за 60 мин до теста на АЭ. Интенсивность припадков АЭ оценивали в условных баллах (от «0» до «4») с оценкой латентного периода (ЛП) начала припадка, начинающегося с фазы двигательного возбуждения (или «клонического бега»).

Результаты и обсуждение. Вальпроат натрия (депакин) (120 мг/кг) не вызвал достоверных изменений показателей судорожного припадка АЭ у крыс линии КМ и крыс линии «4» (одна из контрольных к КМ линий с максимальной выраженностью АЭ). В то же время, по данным 1996, такая доза приводила к полной элиминации тонической фазы АП. При этом отмечено было достоверное ($p < 0.05$) снижение интенсивности судорог с 4.0 ± 0.0 до 3.0 ± 0.6, а также достоверное ($p < 0.05$) увеличение ЛП с 3.8 ± 0.1 с до 8.5 ± 2.7 с. Введение леветирацетама (40 мг/кг) увеличило у крыс КМ с 2.5 ± 0.15 с до 8.20 ± 1.49 с, тогда как в 2007 г ЛП изменился более заметно — с 1.4 ± 0.1 с до 19.2 ± 5.9 с. Снижение интенсивности судорог в 2022 г было недостоверным, тогда как в 2007 г оно было достоверным — с 4.0 ± 0.0 до 3.0 ± 0.3, ($p < 0.05$) с отсутствием тонической фазы припадка. Две волны двигательного возбуждения обнаружилось у 60 % крыс, тогда как в 2007 г таких животных было 80 %. При большей дозе леветирацетама (80 мг/кг) также произошло снижение интенсивности судорог и увеличение ЛП, однако оно было достоверно ($p < 0.05$) менее выражено по сравнению с данными 2007 г. Наиболее сильные изменения показателей АЭ у крыс КМ наблюдались при дозе леветирацетама в 400 мг/кг в обоих экспериментах, в 2022 г интенсивность судорог достоверно ($p < 0.05$) снизилась с 4.00 ± 0.00 до 2.70 ± 0.29, а в 2007 г — с 4.0 ± 0.0 до 1.8 ± 0.4.

Выводы. Оценка интенсивности судорожных припадков АЭ в настоящих экспериментах обнаружила более низкую противосудорожную эффективность вальпроата натрия и леветирацетама, что можно указывать на развитие фармакорезистентности крыс линии КМ.

Исследование выполнено в рамках научного проекта государственного задания МГУ № 121032500080-8».

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-142a

Развитие толерантности к стимулирующему действию ингибиторов фосфодиэстеразы 10А на двигательную активность

Суханов И. М., Доротенко А. Р., Савченко А. А.

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, e-mail: ilia.sukhanov@gmail.com

Актуальность. Болезнь Паркинсона (БП) — второе по распространённости нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся существенным снижением качества жизни пациентов. Терапия БП, представленная главным образом дофаминомиметическими средствами, зачастую приводит к развитию серьёзных нежелательных реакций и более того недостаточно клинически эффективна на поздних стадиях заболевания. На настоящий момент имеются отдельные свидетельства того, что ингибиторы фосфодиэстеразы 10А (ФДЭ10А), фермента, катализирующего гидролиз циклических нуклеотидов в среднеразмерных шипиковых нейронах полосатого тела, могут быть эффективны в коррекции симптомов БП [I. Sukhanov, A. Dorotenko, Z. Fesenko, et al., Biomolecules. 2022, 13 (1), 9; doi: 10.3390/biom13010009]. Однако никто не оценивал, будет ли развиваться толерантность к данным эффектам при повторном введении веществ данной группы.

Цель. Изучить действие ингибиторов ФДЭ10А при однократном и повторном введении на двигательную активность в тетрабеназиновой модели гиподофаминегии.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на самцах крыс стока Wistar, находящихся под действием ингибитора везикулярного транспортёра моноаминов тетрабеназина (ТБЗ) в дозе 3 мг/кг. Двигательную активность животных оценивали в установке «Актометр». Показателем двигательной активности животных являлось количество горизонтальных перемещений. В экспериментах использовали ингибиторы ФДЭ10А MP-10 (0,3; 1; 3 и 5 мг/кг, внутрибрюшинно) и RO5545965 (0; 0,1; 0,3 и 0,9 мг/кг, внутрижелудочно). Двигательную активность животных оценивали в установке «Актометр». Показателем двигательной активности животных являлось количество горизонтальных перемещений. При оценке влияния однократного введения ингибиторы ФДЭ10А вводили за 60 мин до инъекции ТБЗ. При оценке выработки толерантности ингибиторы ФДЭ10А (MP-10 — 3 мг/кг; RO5545965 — 0,9 мг/кг) вводили ежедневно, начиная либо за 4, либо за 9 дней до инъекции ТБЗ. При проведении экспериментов использовались принципы ARRIVE 2: ослепление, рандомизация, определение размера выборки. Эксперименты предрегистрировались на сайте preclinicaltrials.eu.

Результаты и их обсуждение. В полном соответствии с данными предшествующих работ введение ТБЗ угнетало горизонтальную двигательную активность крыс ($p < 0,05$). Однократное введение ингибиторов ФДЭ10А, MP-10 и RO5545965, сопровождается дозозависимым уменьшением выраженности данного эффекта. При апостериорных сравнениях обнаружено, что повышение двигательной активности крыс достигало уровня статической значимости только после введения самых высоких из протестированных доз ингибиторов ФДЭ10А (MP-10 — 3 мг/кг; RO5545965 — 0,9 мг/кг). Важно отметить, что показанное стимулирующее действие ингибиторов ФДЭ10А снижалось при их повторном введении.

Выводы. Полученные результаты подтверждают потенциальные терапевтические свойства ингибиторов ФДЭ10А при БП и других заболеваниях, связанных с гиподофаминергией. Однако продемонстрированное снижение эффекта ингибиторов ФДЭ10А при повторном введении позволяет предположить, что к их стимулирующему действию развивается толерантность, которая может негативно повлиять на использование веществ данной группы в клинической практике. Дальнейшие эксперименты с ингибиторами ФДЭ10А позволят расширить представление о стриарных механизмах выявленной толерантности и обнаружить способы замедлить или предотвратить её развитие.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-142b

Сравнительное изучение фармакологических эффектов препаратов рацетамовой группы при экспериментальном моделировании синдрома дефицита внимания

Сухорукова Н. А., Васильева Е. В., Салимов Р. М., Ковалёв Г. И.,

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: natalipharm@mail.ru

Актуальность. Синдром дефицита внимания (СДВ) — мульфакторная патология с высокой социально-экономической значимостью, требующая длительной терапии и нередко сочетающаяся с коморбидными заболеваниями. Эффективность применения лекарственных средств при лечении СДВ зачастую сопряжена с побочными эффектами (Заваденко, 2019). В связи с этим возникает необходимость поиска препаратов, об-

ладающих лучшей переносимостью и воздействующих на различные звенья в патогенезе СДВ.

Целью исследования является оценка влияния пирацетама (200 мг/кг/день), леветирацетама (150) и производного 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 (3,0) на показатели поведения и нейрорецепторный профиль в структурах головного мозга (ГМ) аутбредных мышей CD-1 при субхроническом внутрибрюшинном введении (6 инъекций) в условиях моделирования СДВ.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на самцах аутбредных мышей CD-1 категории SPF (n = 186, масса 22 – 25 г.), полученных из НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ, г. Пущино. Тест «закрытый крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ) проводили с использованием экспериментальной установки ООО «НПК Открытая Наука» (Россия), содержащей объекты для удержания внимания. В программе Behavior регистрировали последовательность и продолжительность переходов подопытных животных в лабиринте (Ковалев, 2020). Статистическую обработку результатов экспериментов проводили с помощью программы Statistica 6.0. После поведенческой сессии в ЗОКЛ у мышей извлекали структуры головного мозга и замораживали в жидком азоте для последующего радиолигандного анализа с глутаматными mGluII-рецепторами (Schaffhauser, 1998). Результаты экспериментов ex vivo оценивали с помощью величины Bmax, отражающей количество мест связывания лиганда [G-^{3}H]LY354740 (фмоль/мг белка), рассчитанной с помощью Graph Pad Prism 7 Demo.

Результаты и обсуждение. Тест ЗОКЛ позволил выделить в общей гетерогенной популяции фенотипы мышей, дифференцированных по устойчивости внимания к объектам внутри лабиринта (ED-High и ED-Low). Различия в поведении фенотипов не были обусловлены когнитивной способностью, тревожностью и двигательной активностью. Изучаемые препараты корректировали исходный дефицит внимания у субпопуляции ED-Low и увеличивали показатель ED-ratio (индекс внимания) в опытных группах в сравнении с соответствующими контролями. При этом ГИЖ-290 характеризовался наибольшей избирательностью действия на поведение грызунов ED-Low. В выбранном режиме введения и дозе препарат не оказывал влияния на другие показатели теста ЗОКЛ, в то время как пирацетам и леветирацетам приводили к значимым изменениям в двигательной и исследовательской активности мышей обоих фенотипов. При анализе результатов экспериментов по радиолигандному связыванию установлено, что в префронтальной коре мозга животных ED-Low плотность mGluII-рецепторов была ниже на 20 % в сравнении с фенотипом ED-High. Введение ГИЖ-290 вызывало увеличение Bmax у субпопуляции ED-Low до 22 %, для других препаратов подобных эффектов не было обнаружено.

Выводы. 1). Предложенная модель СДВ на основе теста ЗОКЛ и использования аутбредных мышей CD-1 позволяет оценить различные фармакологические эффекты веществ для коррекции данной патологии. 2). Впервые установленные различия в распределении mGluII-рецепторов в ПФК животных с нативным СДВ предлагаются в качестве дополнительного маркера заболевания. 3). Обнаруженные эффекты нового производного 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 позволяют рассматривать его как потенциально эффективное фармакологическое средство для терапии СДВ.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-143

Электрокортикография в нейрофармакологических исследованиях на мелких лабораторных животных

Сысоев Ю. И.[1,2,3,4], Шиц Д. Д.[1], Пучик М. М.[1], Приходько В. А.[1,4], Оковитый С. В.[1,4]

[1]*Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург, e-mail: susoyev92@mail.ru*
[2] *Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*
[3]*Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург*
[4]*Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН, г. Санкт-Петербург*

Актуальность. Нейрофизиологические методы исследования позволяют решать широкий диапазон задач в нейробиологии. Например, регистрация активности коры головного мозга (электрокортикография, ЭКоГ) может быть использована для оценки его функционального состояния, что может быть важно при моделировании различных патологических стояний и поиска новых терапевтических подходов к их коррекции. Изучение ответов коры головного мозга на различные стимулы (например, зрительные или соматосенсорные) дает информацию о работе сенсорных систем. Определение коррелятов ЭКоГ активности и эмоциональных аспектов поведения животных используется для изучения физиологии поведения или активности новых психоактивных препаратов. Несмотря на многие преимущества методов электроэнцефалографии и ЭКоГ в нейробиологических экспериментах, лишь малое число исследователей используют их в своей работе, отдавая предпочтения поведенческим тестам, дополняя их молекулярно-генетическими методами.

Цель. В связи с этим, целью исследования была оценка возможности применения метода ЭКоГ в нейрофармакологических исследованиях на мелких лабораторных животных.

Материалы и методы. В настоящей работе было проведено три экспериментальных серии с использованием метода ЭКоГ. Регистрирующие электроды были равномерно и симметрично распределены по поверхности полушарий головного мозга (первичная двигательная кора, первичная соматосенсорная и вторичная зрительная). В первом эксперименте у крыс после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) методом кортикального удара оценивали изменения амплитудно-спектральных характеристик ЭКоГ, а также зрительных (ЗВП) и соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП). Во второй экспериментальной серии было изучено влияние агониста альфа-2 адренорецепторов мафедина, обладающего нейропротекторным действием, на выявленные ранее изменения ЭКоГ у крыс. В третьей серии экспериментов была проведена оценка возможности применения методов машинного обучения (наивного байесовского классификатора, НБК) для оценки профиля фармакологических эффектов известных психоактивных препаратов на основании их действия на параметры ЭКоГ.

Результаты и их обсуждение. На основании полученных результатов в экспериментах 1 и 2 было установлено, что одностороннее травматическое повреждение левого полушария головного мозга у крыс вызывает характерные изменения амплитудно-спектральных характеристик электрокортикограмм, нарушает работу меж- и внутриполушарных связей, а также изменяет значения параметров кривых зрительных и соматосенсорно вызванных потенциалов. Введение мафедина спустя 1 час после ЧМТ и далее 6 дней приводило к нормализации межполушарных связей отделов мозга, отдаленных от области повреждения, а также внутриполушарных связей здорового полушария к 7-му дню после травмы. Кроме того, у таких животных были отмечены положительные изменения ответов коры на фото- и соматосенсорную стимуляцию. В эксперименте 3 НБК позволил выявить специфическое влияние антипсихотических средств на параметры ЭКоГ у крыс, дифференцируя их от действия феназепама и амитриптилина.

Выводы. Таким образом, на основании результатов проведенных экспериментов, можно сделать вывод, что метод ЭКоГ позволяет оценить функциональные изменения головного мозга у крыс после ЧМТ, а также является достаточно чувствительным для выявления эффектов препаратов с нейротропным действием. Кроме того, ЭКоГ в комбинации с НБК могут быть использованы для выявления специфических эффектов психоактивных препаратов.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-143a

Направленный поиск соединений, снижающих внутриглазное давление, среди изостеров мелатонина

Таран А. С.[1,2], Науменко Л. В.[1], Шевченко А. А.[1], Бабков Д. А.[1], Морковник А. С.[3], Жуковская О. Н.[3], Лозинская Н. А.[4]

[1]*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, e-mail: taran-a.s@yandex.ru*
[2]*ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», г. Волгоград*
[3]*НИИ ФОХ ЮФУ, Ростов-на-Дону, e-mail: zhukowskaia.ol@yandex.ru*
[4]*МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, e-mail: natalylozinskaya@mail.ru*

Актуальность. Глаукома в настоящее время является одной из ведущих причин необратимой слепоты в мире. Количество больных глаукомой даже по самым оптимистичным прогнозам будет непрерывно расти. Снижение ВГД — первооче-

редная задача терапии глаукомы. Конденсированные азотсодержащие соединения являются перспективным классом для поиска веществ, снижающих внутриглазное давление.

Известно, что мелатонин способствует снижению выработки водянистой влаги, что приводит к снижению ВГД. Ранее проведенные исследования показали, что соединения, обладающие сродством к III-ому подтипу мелатониновых рецепторов, мелатонин и его производное 5-метоксикарбониламино-Н-ацетилтриптамин способны снижать офтальмотонус как у интактных крыс, так и у лабораторных животных на модели глаукомы. Также на кроликах было показано, что мелатонин и 5-метоксикарбониламино-Н-ацетилтриптамин вызывают дополнительное снижение ВГД у животных, которым ранее были инстиллированы β-блокатор (тимолол) или α2-агонист (бримонидин).

В связи с вышеперечисленными данными азотсодержащие гетероциклы являются перспективными для мишеньориентированного поиска соединений, снижающих ВГД.

Цель. Изучение офтальмогипотензивного действия гетероциклических соединений биоизостеров мелатонина.

Материалы и методы. В результате поиска и обработки информации фармакологической базы IUPHAR создана база данных, содержащая информацию о структуре и экспериментальной аффинности 48 индивидуальных эталонных соединений-изостеров мелатонина. После проведения виртуального скрининга 2457 структур, были отобраны 25 потенциальных офтальмогипотензивных ссоединений для определения влияния на внутриглазное давление интактных крыс с использованием ветеринарного тонометра TonoVet iCare.

Результаты и их обсуждение. Была создана база данных, содержащая информацию о структуре и экспериментальном сродстве 48 отдельных эталонных соединений. Оценка риска мутагенной, канцерогенной, раздражающей и репродуктивной токсичности была выполнена в DataWarrior на основе подструктурного анализа и идентификации фрагментов, которые являются маркерами соответствующей токсичности. Был проведен виртуальный скрининг 2457 структур, и 25 соединений из числа отобранных были экспериментально изучены на предмет их влияния на ВГД у интактных крыс. Было обнаружено, что десять из 25 предсказанных соединений способны значительно снижать ВГД, а наиболее активными соединениями были RU-398, которое снижало уровень ВГД на 40 %, K-165 — на 40,9 %, и RU-615 — на 33,3 %. Выявленные активные соединения являются перспективными для дальнейшего изучения и разработки в качестве средств для лечения глаукомы.

Выводы. Среди ряда гетероциклических соединений обнаружены высокоактивные офтальмогипотензивные вещества (RU-398, K-165 и RU-615), что подтверждает эффективность предложенной системы поиска новых химических классов и скаффолдов биоизостеров мелатонина, перспективных для дальнейшего изучения в качестве антиглаукомных средств.

Исследования выполнены в рамках гранта РНФ и Администрации Волгоградской области от 25 марта 2022 года № 22-15-20025 («Синтез и исследование эффективности биоизостеров мелатонина»).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-144

Дизайн и синтез нового оригинального дипептидного миметика 4-й петли нейротрофина-3 ГТС-302

Тарасюк А. В., Сазонова Н. М., Мельникова М. В., Помогайбо С. В., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: tarasiuk86@gmail.com

Актуальность. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова на основании оригинальной гипотезы о ключевой роли наиболее экспонированных фрагментов β-изгибов петлеобразных структур нейротрофинов во взаимодействии с рецептором [T. A. Gudasheva et al, Medicinal Research Reviews, 2021], создан миметик 4-й петли нейротрофина-3 (NT-3) гексаметилендиамид бис(*N*-моносукцинил-L-аспарагилин-L-аспарагина) (ГТС-301). Дипептид ГТС-301 активировал TrkC и TrkB рецепторы, проявлял нейропротекторную активность в экспериментах *in vitro* в пикомолярных концентрациях и антидепрессантоподобную активность в тесте вынужденного плавания на мышах при внутрибрюшинном введении в дозах 10 – 40 мг/кг [Гудашева Т. А. и др., ДАН, 2022].

Цель. С целью расширения группы миметиков нейротрофина-3 в данной работе проведен дизайн и синтез нового миметика 4-й петли NT-3 ГТС-302.

Материалы и методы. Дизайн ГТС-302 основывался на кристаллической структуре NT-3 (pdb ID: 1nt3). Миметик синтезировали по Z/tBu-стратегии защитных групп с использованием активированных пентафторфениловых и сукцинимидных эфиров, пептидную цепь наращивали с С-конца. Хроматографическую гомогенность устанавливали с помощью ТСХ и ОФ ВЭЖХ. Для подтверждения структуры, а также определения диастереомерной чистоты использовали метод ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР-спектроскопии. Структуру дополнительно подтверждали масс-спектрометрией с электрораспылительной ионизацией (ESI-MS).

Результаты и их обсуждение. NT-3 представляет собой симметричный гомодимер, мономерные единицы которого содержат 7 бета-тяжей, образующих три антипараллельных β-листа. β-Тяжи связаны четырьмя экспонированными наружу нерегулярными участками, называемыми петлями: 1-я (остатки 29 – 33), 2-я (42 – 47), 3-я (58 – 75) и 4-я (91 – 97). Для конструирования была выбрана 4-я петля, фрагмент которой — Ser^{91}-Glu^{92}-Asn^{93}-Asn^{94}-Lys^{95}-, содержащий в своей структуре поворотные участки, предположительно занимает геометрически наиболее выгодное для взаимодействия с рецептором положение. При конструировании ГТС-302 мы сохраняли дипептидный фрагмент -Glu^{92}-Asn^{93}-, а предшествующий а.о. Ser^{91} заменяли на его биоизостер — остаток гамма-оксимасляной кислоты. Димерную структуру нейротрофина воспроизводили с помощью гексаметилендиаминового спейсера по С-концу. Таким образом, был сконструирован димерный дипептидный миметик 4-й петли NT-3 гексаметилендиамид бис-(*N*-гамма-оксибутирил-L-глутамил-L-аспарагина), ГТС-302.

В синтезе ГТС-302 на первом этапе получали Boc-Asn-OH по методу В. Ф. Позднева [В. Ф. Позднев, ХПС, 1974]. Далее получали Boc-Asn-OPfp с выходом 76 %, используя дициклогексилкарбодиимид и пентафторфенол, синтез проводили в этилацетате при 10°С. Конденсация этого эфира с гексаметилендиамином в ДМФА давала бис-аспарагин с выходом 70 – 79 %. Полученный бис-продукт подвергали ацидолизу трифторуксусной кислотой (ТФУ) в CH_2Cl_2 с получением (CF_3COOH*H-Asn-NH-)$_2$(CH_2)$_6$, который переводили в свободное основание с помощью диизопропилэтиламина и взаимодействием с Z-Glu(tBu)-OSu получали бис-дипептид (Z-Glu(tBu)-Asn-NH-)$_2$(CH_2)$_6$. Z-деблокированный (10 % Pd/C, метанол) бис-дипептид обрабатывали бутиролактоном при 60 – 70°С в течение 4 ч. Полученный (HO-(CH_2)$_3$-CO-Glu(tBu)-Asn-NH-)$_2$(CH_2)$_6$ после ацидолиза ТФУ в CH_2Cl_2 давал ГТС-302, который очищали препаративной ОФ ВЭЖХ. Общий выход составил 11 % в расчете на исходный аспарагин.

Выводы. Таким образом, сконструирован и синтезирован оригинальный димерный дипептидный миметик 4-й петли NT-3 ГТС-302.

Димерные дипептидные миметики NT-3 могут стать основой для разработки фармакологических средств, перспективных для лечения заболеваний, патогенез которых ассоциирован с изменением или ухудшением сигналинга нативного нейротрофина.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-144a

Эффективность применения баз данных о межлекарственных взаимодействиях

Таубэ А. А.[1,2]

[1]*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург*

[2]*ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: Aleksandra.taube@pharminnotech.com*

Актуальность. Комбинированная фармакотерапия предусмотрена современными стандартами лечения и часто не имеет альтернативы. Согласно исследованиям более чем каждый третий человек в Великобритании в возрасте 60 лет и старше принимает как минимум пять лекарственных препаратов (ЛП) одновременно, при этом более трети всех людей старше 80 лет принимают восемь или более ЛП. Полипрагмазия постоянно

увеличивается и получает широкое распространение. Одновременное применение нескольких ЛП увеличивает риск неблагоприятного клинически значимого межлекарственного взаимодействия (DDI). Исследования фармакологии, фармакокинетики и фармакодинамики исторически включали экспериментальные подходы при разработке ЛП с участием одного ЛП. Только в конце 1970-х годов возникло признание того, что клинические нежелательные явления могут быть вызваны взаимодействием между ЛП. На современном этапе регуляторные органы требуют, чтобы при разработке ЛП изучался потенциал возможных DDI в клинической практике.

Цель. Компаративный анализ баз данных по рискам неблагоприятных DDI, оценка возможности их применения и для последующей разработки методологических подходов к стандартизации требований к базам данных как элементу системы поддержки принятия решений в медицинской организации.

Материалы и методы. В исследовании применялся контент-анализ интернет-ресурсов баз данных по DDI: British National Formulary, BNF, Великобритания, Thesaurus Национального агентства по безопасности лекарственных средств и товаров медицинского назначения Франции (ANSM), Франция, Drug Interaction Facts and the Micromedex (Drug-Reax) program — программы Университета Мерилэнда (США), таблица метаболических путей Женевской университетской больницы, GUH, Швейцария, First Databank (FDB), Drugbank.

Результаты и их обсуждение. Проведенный контент-анализ показал, что разработано и функционирует много справочников и баз данных по DDI. Это могут быть справочники в режиме поиска по ключевым словам или обновляемые списки взаимодействий. Некоторые базы содержат подтвержденные исследования с информацией о силе доказательств, другие содержат потенциальные взаимодействия с разной степенью доказанности. большие различия в содержании баз данных, при этом совпадение между взаимодействующими парами лекарств между любыми двумя источниками обычно составляет менее 50 %. Существуют различия в оценке вероятности возникновения и тяжести DDI. Для гармонизации информации о DDI предлагаются различные алгоритмы для структуризации данных о DDI, основанные, на основных параметрах: данные о взаимодействии; клиническая значимость потенциальной нежелательной реакции в результате взаимодействия; факторы риска, определяющие характеристики пациента, лекарства или заболевания, для которых взаимодействие имеет особое значение; и частота побочных реакций.

Выводы. Установленные различия возникают вследствие отсутствия единых алгоритмов по классификации и структуризации данных о DDI. Разногласия между ресурсами, которые предоставляют информацию DDI, также являются результатом сложности задачи и изменчивости поставленных перед создателями каждой базы целей. Выявлена потребность в стандартизации критериев оценки и внесения DDI, при этом необходимо различать научные и клинические цели при составлении базы данных о DDI. Сформулированы критерии, по которым необходимо создавать базы данных для систем поддержки принятия врачебных решений.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-145

Применение двумерной печати для получения персонализированных пленок, диспергированных в полости рта на основе 2-этил-3-метилгидроксипиридина сукцината

Тишков С. В., Блынская Е. В., Алексеев В. К.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» г. Москва, e-mail: sergey-tishkov@ya.ru

Актуальность. Одним из основных развивающихся направлений медицины и фармации является персонификация фармакологической терапии. Использование терапевтического лекарственного мониторинга пациентов, новых методов диагностики, позволяют проводить более индивидуализированную терапию заболеваний. Однако для осуществления разрабатываемых подходов необходимо создание технологий, направленных на получение персонализированных лекарственных форм (ЛФ), обладающих возможностью «гибкого» дозирования под потребности пациента. В настоящее время развиваются две основных технологии способные решать поставленные задачи: методы двумерной (2D) и трехмерной (3D) печати, позволяющие получить ЛФ произвольного размера, формы и дозы. Двумерная печать дополнительно характеризуется большей простотой приготовления лекарственных средств и позволяет получать пленки, диспергируемые в полости рта. Данная ЛФ подходит для создания ЛС на основе фармацевтических субстанций (ФС), характеризующихся большой широтой фармакологических эффектов и применению в различных сферах медицины, со своими схемами лечения и соответственно эффективными терапевтическими дозами. Представленными свойствами обладает ФС 2-этил-3-метилгидроксипиридина сукцината, для которой перспективно не только создание ЛФ для системного действия, но местное применение в полости рта.

Цель. Получение персонализированной ЛФ содержащей 2-этил-3-метилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) в виде пленки диспергируемой в полости.

Материалы и методы. Объект исследования — 2-этил-3-метилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС), вспомогательные вещества (ВВ) и материалы: модификаторы вязкости и поверхностного натяжения — полипропиленгликоль (ППГ), глицерин, полиэтиленгликоль-400, полиэтиленгликоль-1500, сорбит и мальтодекстрин, солюбилизатор — твин-80, подложка — пищевая крахмальная бумага. Методы исследования: определение динамической вязкости осуществлялось с помощью капиллярного вискозиметра, плотность определялась в соответствии с ГОСТ 18995.1–73, а поверхностное натяжение по методу Вильгельми, определение растворимости ФС (ОФС.1.2.1.0005.15, ГФ XIV издание, том I), расчет числа Онезорге (гидродинамический безразмерный показатель, описывающий процесс отрыва капель), печать с помощью пищевого принтера Cannon TS5040.

Результаты и их обсуждение. Для подбора составов для 2D- печати использовали несколько основных критериев, растворимость ФС в модельных растворах и оптимальный допустимый диапазон числа Онезорге (для оценки возможности отрыва капель и предотвращения образования капель-сателитов затрудняющих контроль дозирования ЛФ). Разработаны 24 модельных раствора с различным количественным соотношением модификаторов вязкости и поверхностного натяжения, а также с отсутствием или наличием солюбилизатора. В результате оценки динамической вязкости, поверхностного натяжения, плотности и расчета числа Онезорге, а также оценки растворимости ФС определен наиболее оптимальный состав. Данный модельный состав содержащий, ЭМГПС, ППГ, твин-80 и воду очищенную, использовали для отработки технологии изменения дозы с помощью разрешения печати, изменения области печати и интенсивности цвета. В результате сорбции раствора, содержащего ФС на носитель (подложку), получены образцы пленок, диспергируемых в полости рта с содержанием ЭМГПС 128, 091 ± 4,997 мг.

Вывод. Используя исследования реологических характеристик отобраны наиболее подходящие составы для печати, среди которых наиболее приемлемым оказался модельный раствор, в котором растворимость ЭМГПС наибольшая — 23 г/100мл. С предложенным составом отработаны технологи изменения дозы с помощью подбора области печати, разрешения и интенсивности цвета.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-145a

Использование аддитивной (3D-печати) для получения персонализированных флотирующих систем

Тишков С. В., Блынская Е. В., Виноградов В. П., Алексеев К. В.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» г. Москва, e-mail: sergey-tishkov@ya.ru

Актуальность. Получение персонализированных лекарственных форм (ЛФ) является одной из самых перспективных областей развития фармацевтической технологии, поскольку существует потребность перехода медицины к индивидуализированной терапии пациентов. Для осуществления данных подходов в области создания персонализированных ЛФ наибольшее

распространение получили аддитивные технологии, за счет появления большого разнообразия технологических решений. В частности, аддитивная (3D-) печать применена при разработке, зарегистрированной в США ЛФ левитирацетама, в виде таблетки, диспергируемой в полости рта (Spritam®). Один из видов 3D-печати — экструзия горячего расплава, является потенциально приемлемым для создания флотирующих систем доставки для ФС имеющих необходимость в индивидуализированной терапии. Представленный вид аддитивных технологий подходит для создания флотирующих систем, поскольку для обеспечения плавучести, возможно, использовать спроектированные ячейки во время печати без использования дополнительных технологических операций. Создание флотирующей системы обусловлено необходимостью увеличения адсорбции фармацевтических субстанций (ФС) в желудке и обеспечения её более равномерного высвобождения.

Цель. Создание флотирующих таблеток с помощью полимерных вспомогательных веществ (ВВ) методом экструзии горячего расплава и аддитивных технологий.

Материалы и методы. Объекты исследования — ВВ: сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля (Kollicoat IR), сополимер поливинилацетата и поливинилпирролидона (Kollidon SR), полиэтиленоксид (ПЭО) 400 000 (Dow Chemical, США), полиэтиленгликоль (ПЭГ) 4000, поливинилпирролидон (ПВП) (Kollidon 25), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) (Walocel HM 15 PA 2910, Methocel K4M). Методы исследования: получение филамента для печати с помощью экструзии горячего расплава (Wellzoom type B, Китай) 3D-печать (Geeetech A10M, Китай), определение времени всплытия, определение прочности таблеток на раздавливание (ОФС. 1.4.1.0011.15, ГФ XIV, том 2) — анализатор прочности TBF 1000 CopleyScientific® (Великобритания).

Результаты и их обсуждение. Основной задачей при получении филаментов (нитей для печати) является подбор полимерных материалов, обеспечивающих прочность, достаточную степень эластичности и равномерную текучесть состава при плавлении в экструдере. Во время исследований использовали среднемолекулярные и низкомолекулярные типы ГПМЦ, сополимеры поливинилового спирта, полиэтиленгликоль 4000, ПВП 25, полиэтиленоксид 400 000, в различных соотношениях. Однако некоторые нити, несмотря на эластичность и прочность при выходе из экструдера, для головки 3D-принтера были слишком вязкими (ПЭО 400 000), другие материалы быстро застывали (Kollidon 25), что приводило к отсутствию адгезии между слоями. После первичного отбора нитей для печати получали таблетки массой около 150 мг методом послойного нанесения и изменения регулировки заполнения. Таблетки сравнивали по времени всплытия, продолжительности флотации, прочности, а также по температуре получения нитей. В частности, наилучшими характеристиками обладали нити, полученные из смеси полимеров Kollicoat IR, Kollidon SR, ПЭГ-4000, а также филамент, полученный из ГПМЦ 15. Температуры плавления полученных образцов находились в диапазоне от 90 до 120 °C.

Вывод. Используя метод аддитивной печати получены персонифицированные флотирующие таблетки — плацебо и отобраны нити для дальнейшего включения в их состав ФС.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-146

Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера при комбинации гиперкапнически-гипоксических тренировок с препаратом IQ-1

Трегуб П. П.[1,2,3], Бредихин Д. А., Салмина А. Б.[2,4], Коврижина А. Р.[5]

[1]*ФГАОУ ВО «Первый московский государственный университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, e-mail: rektorat@sechenov.ru*
[2]*ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, e-mail: center@neurology.ru*
[3]*ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, e-mail: information@rudn.ru*
[4]*ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, e-mail: rector@krasgmu.ru*
[5]*ФГАОУ «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, e-mail: tpu@tpu.ru*

Актуальность. Исследования показывают, что гиперкапнически-гипоксические воздействия являются эффективным средством увеличения толерантности головного мозга к ишемии (Tregub P., et al., 2015). Однако для формирования устойчивой ишемической толерантности необходимо проводить не менее 3 – 7 сеансов гиперкапнически-гипоксических респираторных воздействий, что ограничивает варианты их клинического применения. Многообещающим вариантом для потенцирования защитной эффективности респираторных тренировок представляется комбинация гиперкапнически-гипоксических воздействий с фармакологическими активаторами базовых нейропротекторных механизмов. К таким механизмам относится ингибирование c-Jun N-терминальных киназ (JNK) при использовании синтетических препаратов, оказывающих выраженный кардио- и нейропротекторный эффект, например, натриевой соли 11*H*-индено [1, 2-*b*]хиноксалин-11-он оксима (IQ-1) (Plotnikov M. B. et al., 2020).

Цель. Изучить влияние комбинации гиперкапнически-гипоксических тренировок с препаратом IQ-1 на проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Материалы и методы. Исследование выполнено на самцах крысах Wistar весом 250 – 300 граммов, возрастом 3 — 3,5 месяца. Животные были разделены на 4 группы: Группа 1 ($n = 4$) — ложно-оперированные животные; Группа 2 ($n = 4$) — внутрибрюшинное введение селективного ингибитора JNK; Группа 3 ($n = 4$) — внутрибрюшинное введение ингибитора JNK + респираторное воздействие гиперкапнической гипоксии; Группа 4 ($n = 5$) — контрольная группа. Введение IQ-1 в дозе 25 мг/кг животных выполнялось внутрибрюшинно за 30 минут до моделирования транзиторной ишемии (перевязка общей сонной артерии), а затем через 24 и 48 часов после операции. Животным из групп 1 и 4 вместо препаратов вводился эквивалентный объем фосфатно-солевого буфера. Респираторные воздействия гиперкапнической гипоксии (PO_2 — 90 мм рт. ст. / 13 % и PCO_2 — 50 мм рт. ст. / 7 %) у крыс проводились в специальной камере в течение 5 дней по 30 минут ежедневно. После завершения экспериментальных воздействий крысам вводился 2 % раствор красителя Evans blue, в объеме 4 мл/кг веса животного. Оценка проницаемости ГЭБ проводилась путем фотометрического измерения содержания красителя в плазме крови и ткани головного мозга через 24 часа после его внутрибрюшинного введения.

Результаты и их обсуждение: сочетание IQ-1 и гиперкапнической гипоксии показало минимальные значения коэффициента проницаемости ГЭБ по сравнению с контролем и ложно-оперированной группой ($p < 0,05$). Это, вероятно, обусловлено двумя факторами: быстрой элиминацией красителя, т.к. у всех особей группы 3 была следовая концентрация красителя в плазме крови, и снижением патологической проницаемости ГЭБ при ишемии. Такую тенденцию в наблюдаемом эффекте от комбинации селективного ингибитора JNK и гиперкапнической гипоксии можно объяснить тем, что гиперкапнический компонент повышает целостность ГЭБ (Трегуб П. П. и соавт., 2021), а соединение IQ-1 обладает противовоспалительными и мембранопротекторными свойствами (Schepetkin I. A. et al., 2012, 2015).

Выводы. Ингибитор JNK-киназ оказывает потенцирующее влияние на нейропротекторный эффект гиперкапнически-гипоксических тренировок в модели ишемии головного мозга.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-147

Клинико-лабораторная эффективность иммуно-метаболической терапии

Трубчанина Ю. А., Земскова В. А, Бережнова Т. А, Земсков А. М

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, г. Воронеж, e-mail: kaldina.96@mail.ru

Актуальность. Особенностью сегодняшнего дня является повышенная инфекционная заболеваемость с рецидивирующем течением, в основе которого лежит иммунооксидантный синдром, недостаточно корректируемый традиционным лечением.

Цель. Повышение клинико-лабораторной эффективности традиционного антибактериального лечения (Тл) за счет дополнительного назначения больным комплекса метаболика мексидола с модулятором иммуномаксом (Мк+Им).

Материалы и методы. Клинической моделью гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) были избраны 120 пациентов, страдающих комбинацией глубокой пиодермии (ГП) и гнойной инфекции мягких тканей (ГИМТ) с микробной экземой (МЭ) (ГП+МЭ и ГИМТ+МЭ), а также 30 здоровых лиц. Все больные были разделены на 4 группы, по 30 человек, получающие Тл для каждой нозоформы или его комбинацию — Тл+Мк+Им. У испытуемых определяли по 9 клинических показателей — гнойные очаги в коже или в мягких тканях, их отеки, гиперемию, болезненность, гнойные везикулы с мокнутием, субфебрилитет, интоксикацию, региональный лимфоаденит, бактериальную обсемененность выделений; 16 лабораторных иммунологических параметров (популяций, субпопуляций лимфоцитов, иммунных глобулинов, иммунных комплексов, молекул средней массы, поглотительную и метаболическую активность фагоцитов, про-, противовоспалительные цитокины; 8 ферментативных и неферментативных механизмов свободнорадикального окисления. Статистический анализ включал определение достоверности отличий от нормативных данных здоровых лиц параметрическими и непараметрическими критериями; с помощью коэффициента диагностической ценности вычисляли формулы иммуно-метаболических расстройств и мишеней коррекции.

Результаты и их обсуждение. Количественный анализ вариаций от нормы составляющих клинико-лабораторного статуса больных с ГП+МЭ и ГИМТ+МЭ дал следующие результаты. До лечения (в остром периоде) у пациентов было установлено изменение 100 и 100 % клинических и 70,8 – 83,3 % иммуно-лабораторных параметров. Дополнительное назначение больным на фоне традиционного лечения комбинации иммуномакса с мексидолом усилило эффект лечения. Определённый интерес представляло качественное определение детальных сигнальных иммуно-метаболических показателей пациентов с ГВЗ, формализованных в типовые диагностические формулы. Показано, что в остром периоде ГП+МЭ ($В^{+}{}_{2}Т^{-}{}_{2}ВЕ^{-}{}_{1}$) было показано накопление содержания В- и снижение уровня Т-клеток, 2 степени (на 33 – 66 %), и витамина Е,1 степени (<33 %). При ГИМТ+МЭ ($НСТсп^{-}{}_{2}ОАА^{-}{}_{2}ИЛ4^{-}{}_{2}$) ключевым было снижение оперативного метаболизма нейтрофилов, антиоксидантной активности крови и противовоспалительного интерлейкина 4 средней выраженности. Состав основных точек приложения традиционного лечения в лабораторной сфере двух вариантов осложненных ГВЗ свидетельствовал композицию метаболических и иммунологических тестов. При ГП+МЭ ($МДА^{-}{}_{2}Т^{+-}{}_{2}В^{+}{}_{2}$) — уменьшение концентрации малонового диальдегида, числа Т-лимфоцитов, в сочетании со стимуляцией количества В-клеток; при ГИМТ+МЭ ($КД^{+}{}_{2}НСТак^{+}{}_{2}ФНО^{+}{}_{2}$) — избыточное содержание кетодиенов (тест свободно-радикального окисления липидов и белков), провоспалительного фактора некроза опухолей альфа и резервного кислородного метаболизма нейтрофилов, 2 степени во всех случаях.

Выводы. В ходе исследования было выявлено, что дополнительное назначение больным с ГП+МЭ и ГИМТ+МЭ комплекса метаболика мексидола с модулятором иммуномаксом модифицирует мишени ключевого действия на иммуно-метаболические параметры. Кроме того, коррекция изменений параметров иммуно-оксидантного стресса у больных повышает клиническую эффективность лечения.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-147a

Антидиабетический потенциал производных ГАМК и альфа-пирролидона

Тюренков И. Н., Бакулин Д. А., Смирнов А. В., Снигур Г. Л., Великородная Ю. И., Борисов А. В., Абросимова Е. Е.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр инновационных лекарственных средств, г. Волгоград, e-mail: fibfuv@mail.ru

Актуальность. В связи с неуклонным ростом числа больных сахарным диабетом (СД) и связанных с ним осложнений, растет важность совершенствования стратегии лечения СД. В последние годы в литературе большое внимание уделяется роли гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в регуляции углеводного обмена и, в частности, регуляции функции бета-клеток. Установлено, что ГАМК, активируя ГАМК-А и ГАМК-В рецепторы подавляет апоптоз и гибель бета-клеток, а также стимулирует их регенерацию [Purwana I. et al., 2014; Soltani N. et al., 2011]. В основе этих эффектов лежит активация белка Клото, SIRT1 [Prud'homme G. J. et al., 2022], транскрипционного фактора Nrf2 и индуцированного им ферментов антиоксидантной защиты [Xing L. et al., 2021], а также повышение глюкозозависимой продукции инкретинов [Al-Kuraishy H. M. et al., 2021]. ГАМК подавляет экспрессию транскрипционного фактора NF-kB и вследствие этого уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов IL-1b, IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-а), iNOS. Их активация способствует гибели бета-клеток и уменьшению их массы. ГАМК усиливает секрецию инсулина и снижает инсулинорезистентность [Al-Kuraishy H. M. et al., 2021; Tian J. et al., 2011]. Таким образом ГАМК-ергическая система рассматривается как новая мишень для поиска препаратов для лечения СД, его осложнений и сопутствующих патологий.

Цель. Изучить панкреопротективное действие структурных аналогов ГАМК и альфа-пирролидона.

Материалы и методы. Исследование выполнено на мышах- и крысах-самцах с использованием 3 моделей нарушения углеводного обмена: на модели алиментарного ожирения с инсулинорезистентностью у мышей, а также на крысах с аллоксановым и стрептозотоцин-никотинамид-индуцированным диабетом. В качестве лечения использовались препараты с ГАМК-ергическим действием (аминалон, пикамилон, фенибут, пантогам), а также новые производные ГАМК и альфа-пирролидона (РГПУ-135, РГПУ-138, РГПУ-147, РГПУ-189, РГПУ-195, РГПУ-260). Уровень цитокинов и транскрипционных факторов в гомогенатах ткани поджелудочной железы определяли методом иммуноферментного анализа, используя коммерчески доступные наборы (Cloud-Clone Corp., США). Методом иммуногистохимии в ткани поджелудочной железы определяли экспрессию белка Клото, мозгового нейротрофического фактора (BDNF), Nrf2, NF-kB, iNOS, ФНО-а и других аналитов.

Результаты и их обсуждение. На модели ожирения установлено, что аминалон и пикамилон снижали массу тела и инсулинорезистентность содержавшихся на высокожировой и высокоуглеводной диете животных. Среди новых производных ГАМК и альфа-пирролидона на моделях аллоксанового и стрептозотоцин-никотинамид-индуцированного диабета выделено 2 соединения под лабораторными шифрами РГПУ-260 и РГПУ-138 которые оказались эффективными средствами профилактики и защиты животных от СД в дозах соответственно в 50 и 20 раз меньше чем ГАМК (аминалон). Установлено, что их панкреопротективное действие обусловлено повышением содержания в поджелудочной железе белка Клото, BDNF, Nrf2 и снижением экспрессии NF-kB и ФНО-а.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшей разработки антидиабетического средства на основе производного ГАМК (РГПУ-260). Кроме того, результаты показывают перспективность дальнейшего поиска панкреопротективных средств среди производных ГАМК и альфа-пирролидона, которые могут применяться как самостоятельно, так и в качестве адъювантных средств для профилактики и лечения сахарного диабета.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (проект № 21-15-00192).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-148

Фармакологические свойства производных бензосульфонамидов: влияние на уровень внутриглазного давления у интактных кроликов

Тюшина А. Н.[2], Петухов С. С.[2], Зайкова В.[2], Леонова О. В.[2], Вольхин Н. Н.[1]

[1]*Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль*
[2]*Центр трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, Ярославль*

Актуальность. Регуляция обмена веществ во внутриглазных структурах и поддержание тонуса глазного яблока обеспечивается циркуляцией внутриглазной жидкости (ВГЖ) в камерах глаза, которая непрерывно продуцируется отростками цилиарного тела. Отток ВГЖ проходит через дренажную систему глаза, находящуюся в зоне угла передней камеры — трабекулу и шлеммов канал (венозный синус склеры). Из него ВГЖ оттекает через выводящие коллекторы (выпускники) в поверхностные вены склеры. При нарушении ее оттока из передней камеры глаза и/или ее гиперпродукции внутриглазное давление (ВГД) начинает повышаться выше толерантного уровня. Стабильное повышение ВГД приводит к неблагоприятным процессам в глазном яблоке, в том числе к развитию глаукомы, ведущей причины необратимой слепоты.

Эффективное лечение, направленное на нормализацию ВГД, способно замедлить прогрессирование заболевания и предотвратить необратимый распад зрительных функций. В настоящее время фармакотерапия остается наиболее распространенным и эффективным способом лечения глаукомы и глазной гипертензии.

Среди многообразия имеющихся препаратов для местного гипотензивного лечения (бета-блокаторы, α2-адреномиметики, аналоги простагландинов), ингибиторы карбоангидразы (ИКА) заслуживают особого внимания, так как могут использоваться как для монотерапии, так и для дополнительного гипотензивного лечения. Наиболее активные ИКА структурно относится к сульфонамидам. Их основной молекулярный механизм ингибирования функции фермента заключается в связывании активного центра фермента, содержащего Zn^{2+}. В настоящее время идет поиск ИКА селективно блокирующих лишь те изоформы карбоангидразы (КА), которые принимают участие в образовании ВГЖ.

Для решения данной проблемы в Центре трансфера фармацевтических технологий им. М. В Дорогова был осуществлён синтез новых 1,2,4-оксадиазолсодержащих бензосульфонамидов. Скрининг на ингибирующую активность в отношении КА II проводился *in vitro*, что позволило выбрать 15 соединений для исследований на животных.

Цель исследования: оценить возможности новых селективных ИКА в отношении снижения ВГД у интактных кроликов.

Материалы и методы. В эксперименте были задействованы 48 интактных кроликов породы советская шиншилла массой тела 3.0 – 3.5 кг. Исследуемые вещества получили лабораторный шифр с R1 по R15. Их применяли в виде 1 % суспензии по 1 капле в глаз. В качестве эталонного препарата был выбран 2 % раствор дорзоламида. ВГД у кроликов определяли с помощью ветеринарного тонометра TonoVet (Icare) через 30 мин, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 и 24 ч после введения препарата. ВГД определяли для контрольного и опытного глаза.

Результаты и их обсуждение. У интактных кроликов 2 соединения (R7, R13) не проявили активности, у соединений R2, 5, 6, 9, 11 офтальмогипотензивная активность уступала дорзоламиду, соединение R14 было более активно, чем дорзоламид, а остальные — проявляли активность на уровне эталонного препарата. Полученные результаты позволили выбрать для дальнейших исследований соединение R14: начало его эффекта наблюдалось течение 30мин. (дорзоламид не менее 60 мин.), его продолжительность была не менее суток (дорзоламин не более 8 часов), сила снижения ВГД достоверно превышала таковую дорзоламида на 35 %.

Данное исследование было поддержано Министерством здравоохранения Российской Федерации (государственное задание 1022051100011-8-3.1.5;3.2.17) «Разработка лекарственного препарата для лечения остроугольной глаукомы»).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-148a

Цитотоксическое действие прогестинов, глюкокортикоидов и диклофенака на опухолевые клетки

Ульченко Д. Н., Земляная О. А., Милойкович Л. А.

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова», г. Москва, e-mail: motci@list.ru

Актуальность. При различных опухолевых заболеваниях часто необходимо использовать гормональные и противовоспалительные средства. Поэтому представляет интерес оценить цитотоксическую активность прогестинов (гестобутаноила, амола, мегестрола ацетата, диеногеста, медроксипрогестерона ацетата) глюкокортикоидов (дексаметазона и кортизола) и нестероидного противовоспалительного средства диклофенака. В настоящей работе сравнили с действие прогестинов, глюкокортикоидов и диклофенака на жизнеспособность опухолевых клеток (HeLa, MCF-7, Hep-2, K-562) и нормальных клеток — фибробластов легких человека Wi-38.

Материалы и методы. Культивирование клеток проводилось в стерильных условиях на культуральной среде DMEM/F-12 (для HeLa, Hep-2, MCF-7, Wi-38) и RPMI (для K-562) с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки и антибиотиков (пенициллин- стрептомицин 100 ед/мл, амфотерицин B 100 мкг/мл). Клеточные культуры выращивались при температуре 37 °C в атмосфере 5 % CO_2 и 100 % влажности. Статистический анализ полученных результатов был проведен с помощью программного обеспечения GraphPad Prism v8.4.3. с применением нелинейного регрессионного анализа.

Результаты и их обсуждение. Цитотоксическое действие всех изучаемых соединений более выражено на опухолевых клетках, чем на неопухолевых. Достоверно более выраженное цитотоксическое действие на опухолевые клетки наблюдалось у прогестинов, чем у глюкокортикоидов и диклофенака ($p < 0{,}05$). Полученные значения IC_{50} для прогестинов, гестобутаноила и мегестрола ацетата, на опухолевые клетки (18 – 38 мкМ) были гораздо ниже IC_{50} для глюкокортикоидов (150 – 3000 мкМ). Выявлена способность диклофенака (IC_{50} = 31 мкМ) сильнее других соединений снижать жизнеспособность клеточной линии K-562 — клеток эритролейкемии человека, являющейся в отличие от других культур, суспензионными клетками и моделью лимфолейкоза. Наибольший индекс селективности SI = 74 (отношение IC_{50} в нормальных клетках к IC_{50} в опухолевых клетках) получен для диклофенака на клетках К562 ($p < 0{,}01$).

Вывод. Изученные соединения в ряду: прогестины (гестобутаноил, мегестрола ацетат, амол, медроксипрогестерона ацетат и диеногест), глюкокортикоиды (гидрокортизон и дексаметазон), диклофенак оказывают цитотоксическое действие на опухолевые клетки HeLa, Hep-2, MCF-7, Wi-38, K-562, что может представлять интерес для клинического изучения целесообразности применения прогестинов и диклофенака при опухолевом росте.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-148b

Пиолитики: История перепрофилирования антисептиков и разработки в России «противогнойных» лекарственных средств

Ураков А. Л.

ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет», г. Ижевск, e-mail: urakoval@live.ru

Актуальность. В лечении различных гнойных болезней в качестве «противогнойных» лекарств традиционно применяются различные антисептические и дезинфицирующие средства, недостатком которых является отсутствие пиолитической активности.

Целью исследования явилась разработка пиолитических средств.

Материалы и методы. Исследования были проведены в лабораторных условиях кафедры общей и клинической фармакологии Ижевского государственного медицинского университета в период с 2005 по 2022 годы с использованием изолированного густого гноя из плевральных полостей пациентов с туберкулезной эмпиемой плевры, поверхностей длительно незаживающих трофических язв различных частей тел, трахей, ро-

тоглоток, конъюнктивальных полостей, наружных слуховых проходов пациентов с различными гнойными заболеваниями.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований были разработаны оригинальные пиолитические антисептические средства, сущностью которых является теплый щелочной раствор перекиси водорода, обладающий уникальными физико-химическими свойствами. Кроме пиолитических средств были разработаны оригинальные медицинские технологии их применения, обеспечивающие срочное растворение густых гнойных масс, слезных камней, желчных камней, серных пробок, а также густой мокроты и слизи:

1. Способ лечения эмпиемы плевры по Н. С. Стрелкову (RU 2308894, 10.06.2007);
2. Способ перитонеального диализа газированным раствором (RU 2336833, 27.10.2008);
3. Гипергазированное и гиперосмотическое антисептическое средство (RU 2331441, 20.08.2008);
4. Способ маточного лаважа (RU 2327471, 27.06.2008);
5. Средство для разжижения густого и липкого гноя (RU 2360685, 10.07.2009);
6. Способ экспресс-оценки промывочной активности лекарств (RU 2389013, 10.05.2010);
7. Способ удаления камней из желчных протоков по А. Я. Мальчикову (RU 2367375, 20.09.2009);
8. Способ лечения гнойных полостей и устройство определения активности промывочных растворов (RU 2406077, 10.12.2010);
9. Способ и средство для удаления серной пробки (RU 2468776, 27.06.2012);
10. Многофункциональный раствор для эпибульбарных инстилляций (RU 2452478, 10.06.2012);
11. Средство для санации свищей при инфицированном панкреонекрозе (RU 2455010, 10.07.2012);
12. Отбеливающий очиститель зубных протезов (RU 2659952, 04.07.2018);
13. Способ применения раствора для удаления зубного налета с помощью ирригатора (RU 2723138, 09.06.2020);
14. Способ скрининга стоматологических очистителей на модели прозрачных зубов, покрытых зубным налетом (RU 2725131, 30.06.2020);
15. Гель для кожи детей (RU 2713943, 11.02.2020);
16. Аэрозоль для ингаляции при обструктивном бронхите (RU 2735502, 03.11.2020);
17. Средство для пилинга при гиперкератозе стоп (RU 2730451, 24.08.2020);
18. Аэрозоль для инвазивной механической вентиляции легких при COVID-19 (RU 2742505, 08.02.2021).

Выводы. Таким образом, в начале 21-го века в России была открыта новая группа антисептических средств, отличающаяся уникальными физико-химическими свойствами, обеспечивающими срочное превращение густых гнойных масс в пушистую кислородную пену белого цвета. Новая группа антисептиков получила название «Пиолитические средства» или «Растворители гноя». Эти лекарства представляют собой теплые щелочные растворы перекиси водорода.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-149

Внутрилегочный теплый щелочной раствор перекиси водорода как альтернатива ЭКМО

Ураков А. Л., Уракова Н. А., Фишер Е. Л., Щемелева А. А., Столяренко А. П., Ягудин И. И., Сунцова Д. О., Мухутдинов Н. М.

ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет», г. Ижевск, e-mail: urakoval@live.ru

Актуальность. Показано, что медицинские стандарты не включают специально созданные лекарства и медицинские технологии их применения, обеспечивающие срочную реканализацию дыхательных путей и сатурацию крови через легкие в условиях тяжелой гипоксии, вызванной респираторной обструкцией. Не является секретом то, что причиной респираторной обструкции и синдрома удушья при бактериальных, грибковых, туберкулезных, гельминтных суперинфекциях, бронхоэктатической болезни, муковисцидозе, торакальной травме и COVID-19 может быть слизь, мокрота, гной, лимфа, кровь, серозная жидкость, фиброзная жидкость, продукты жизнедеятельности личинок глистов и даже меконий.

Целью исследования является разработка нового кислород-освобождающего антигипоксанта и медицинской технологии его применения, обеспечивающих срочную реканализацию дыхательных путей и сатурацию крови кислородом через легкие при закупорке дыхательных путей биологическими жидкостями, содержащими фермент каталазу.

Результаты и их обсуждение. Исследования были проведены на базе кафедры общей и клинической фармакологии Ижевского государственного медицинского университета в лабораторных и экспериментальных условиях с использованием оригинальной модели острой респираторной обструкции в изолированных легких и у живых кроликов. Для этого дыхательные пути заполнялись через трахею искусственной мокротой, содержащей фермент каталазу (RU 2748999, 02.06.2021). В условиях модельной респираторной обструкции скрининг лекарственных средств осуществлялся под контролем воздушности легких и/или динамики показателей сатурации крови кислородом. Мониторинг динамики сатурации крови кислородом осуществлялся с помощью пульсоксиметра, размещенного на ухе кролика.

Установлено, что особенностью состава всех коллоидных жидкостей, которые могут скопиться в чрезмерно больших количествах в дыхательных путях, стать причиной их закупорки и тяжелой гипоксии, является высокое содержание в них фермента каталазы. Результаты экспериментов показали, что наличие каталазы в этих биологических массах может быть использовано для быстрого ферментативного разложения перекиси водорода на воду и молекулярный кислород при локальном взаимодействии их друг с другом. Было установлено, что теплый щелочной раствор перекиси водорода (ТЩРПВ) является лидером по превращению густых биологических масс, содержащих каталазу, в пушистую кислородную пену.

Показано, что однократная ингаляция аэрозоля и/или внутрилегочная инъекция ТЩРПВ приводит к немедленному превращению густой мокроты, слизи, гноя, мекония и других биологических масс в кислородную пену белого цвета (RU заявка № 2021102618, 04.08.2022). Показано, что ТЩРПВ оказывают немедленное муколитическое, пиолитическое, гемолитическое, отхаркивающее и оксигенирующее действие в дыхательных путях. Более того, оказалось, что однократная внутрилегочная инъекция ТЩРПВ обеспечивает немедленное всасывание кислорода в кровь и увеличение его содержания в крови практически до нормальных значений.

Выводы. Таким образом, в 2022 году в России было успешно завершено перепрофилирование антисептиков перекиси водорода и бикарбоната натрия во внутрилегочные ТЩРПВ, которые обеспечивают экстренное дешевое и доступное увеличение сатурации крови кислородом через легкие в условиях респираторной обструкции (RU заявка № 2021114105). Поэтому внутрилегочные ТЩРПВ могут стать альтернативой экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в будущем.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-149a

Фармакоэкономика туберкулезной инфекции у детей

Усачева Н. Э., Новиков В. Е., Мякишева Т. В.

Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск, e-mail: nusacheva951@gmail.com

Актуальность. Среди всех пациентов, больных туберкулезом (ТБ) на долю детей приходится около 1,2 миллиона случаев. Основной источник инфекции для детей — больной взрослый, выделяющий микобактерии туберкулеза (МБТ). В связи с этим, заболеваемость детского населения отражает общую ситуацию по заболеванию. Сверхбыстрыми темпами растет число пациентов, в том числе детей, инфицированных устойчивыми штаммами МБТ. Поэтому, как никогда раньше, высока роль профилактических фармакологических мероприятий. Эффективная химиопрофилактика позволяет избежать развития тяжело протекающих форм ТБ, в том числе осложненных лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя. Снижение финансовой нагрузки на систему здравоохранения является дополнительным, немаловажным следствием эффективной химиопрофилактики, ведь в среднем лечение 1 случая ТБ с ЛУ МБТ обходится в 500 000 тыс. руб.

Цель. Определить эффективность затрат на фармакотерапию туберкулезной инфекции у детей в Смоленской области.

Материалы и методы. В результате сплошного ретроспективного анализа медицинских карт детей, состоявших в 2015 – 2019 гг. под диспансерным наблюдением в ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер» сформировали выборку из 156 пациентов и разделили на 2 группы: 1-я группа (n = 55) — дети из установленного контакта с больным ТБ; 2-я группа (n = 101) — дети без установленного контакта с больным ТБ, наблюдаемые в связи с измененной чувствительностью на введение аллергенов туберкулезных. Эффективность оценивали по отсутствию клинико-рентгенологических доказательств активного ТБ в течение периода диспансерного наблюдения. В фармакоэкономическом исследовании учитывали только прямые медицинские затраты (затраты на фармакотерапию, диагностические исследования, визиты к врачу, госпитализацию в стационар). Дополнительно рассчитывали стоимость химиотерапии активного заболевания.

Результаты и их обсуждение. Превентивное лечение подавляющему числу детей проводили режимом с 2 противотуберкулезными препаратами (ПТП) первого ряда (изониазид+пиразинамид): 1-я группа — 90,9 % (n = 50), 2-я группа — 60,4 % (n = 61). Активный туберкулез развился у 18,2 % детей 1-й группы и 5,9 % детей 2-й группы. Около половины детей из группы с установленным контактом наблюдались стационарно — 41,8 % (n = 23). Наибольший удельный вес в структуре затрат занимал именно случай госпитализации пациента в стационар — 216 561,32 руб. Общая сумма всех расходов на профилактику ТБ у 1 ребенка в группах риска составила: 203 296,3 руб. и 119 024,4 руб. для 1-й и 2-й группы, соответственно. Дополнительные расходы на химиотерапию активного заболевания на 1 пациента составили: 1-я группа — 423 570,3 руб., 2-я группа — 253 331,3 руб. Назначение режима превентивной химиотерапии с 1 ПТП детям из установленного контакта с больным ТБ обошлось системе здравоохранения в 1,7 раза дороже, чем назначение этого же режима детям без установленного контакта. Общие затраты (превентивная химиотерапия и химиотерапия ТБ) на 1 ребенка из 1-й группы составили 626 866,6 руб., из 2-й группы — 372 355,6 руб. (в 1,7 раз больше). Коэффициент «затраты-эффективность» для пациента из 1-й группы принял значение: 429 894,4 руб. при режиме с 1 препаратом и 345 062,3 руб. при режиме с 2 препаратами.

Выводы. Анализ эффективности затрат выявил нерациональное расходование средств федерального и регионального бюджетов в рамках превентивной фармакотерапии туберкулезной инфекции у детей из установленного контакта с больным ТБ по причине недостаточной эффективности проводимых профилактических мероприятий. Высокие затраты были связаны с развитием активного ТБ и последующими расходами на лечение в условиях стационара.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-150

Пептидные каскадные процессы как точка приложения лекарственных средств

Федоров В. Н.[1], Вдовиченко В. П.[2], Сулейманов С. Ш.[3]

[1]*Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль*
[2]*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно*
[3]*Российско-японский медицинский центр САИКО, Хабаровск*

В формировании цепных каскадных процессов ведущая роль принадлежит регуляторным пептидам (РП) — группе биологически активных веществ оли-гопептидной природы. В настоящее время известно более 10 000 различных РП: структурно их отличают небольшие размеры молекулы (для подавляющего большинства 2 – 20 аминокислотных остатков), что позволяет многим из них проходить через гистогематические барьеры организма. Именно наличие РП позволяет объединить все управляющие системы (нервная, эндокринная. иммунная) организма в единый функциональный континиум.

Механизм действия у РП достаточно сложный: любое изменение гомеостаза организма приводит к образованию и выделению РП, которые не только взаимодействуют с определенными рецепторами клеток-мишеней, изменяя параметры ее функционирования, но и являются индукторами выхода из данной клетки следующей группы регуляторных агентов. Выделившиеся из нее РП воздействуют уже на свои клетки-мишени, вызывая в них как определенные изменения метаболизма, так и выход следующей группы РП. Данный процесс может повторяться необходимое количество раз, пока «круг» не замкнется, что и составляет суть пептидного каскада. Таким образом, первичные эффекты того или иного РП могут развиваться во времени в виде цепного каскадного процесса и, несмотря на то, что сам РП быстро (в течение минут) разрушается в организме, его физиологический эффект может продолжаться длительное (часы-сутки) время. Именно механизм пептидного каскада лежит в основе формирования двигательных автоматизмов (объяснение их формирования только при помощи нейрональных механизмов несостоятельно). Нарушение функционирования пептидного каскада описывается понятием «предболезнь», когда имеется нарушение функции при сохранности структурных компонентов. На фоне развившегося заболевания имеет место слом каскадных процессов, что во многом и определяет патогенез заболевания.

Биологический смысл существования длительных регуляторных процессов, складывающихся из кратковременных звеньев, очевиден. В отличие от систем, основанных на долгоживущих регуляторах, такая система является более гибкой в условиях постоянно изменяющейся информации о состоянии внутренней и внешней среды. Для быстрого (в течение секунд) выделения РП клетки содержат «заготовки-полуфабрикаты» в виде неактивных белковых молекул-предшественников, из которых при помощи внутриклеточных протеаз быстро нарезается необходимое количество разнообразных РП в зависимости от потребностей организма (внутриклеточный процессинг).

Воздействие на пептидные каскадные процессы аналогами РП открывает следующие перспективы, что позволяет:

– перейти к терапии не болезни, а больного (возможность индивидуальной терапии);

– проводить эффективную лекарственную профилактику социально значимых заболеваний и, прежде всего, сердечно-сосудистой патологии;

– применять адъювант-терапию — усиление эффективности лечебных мероприятий любого типа (так, семакс, сам не обладая гипотензивной активностью, значимо усиливает активность гипотензивных средств);

– повышать безопасность лекарственной терапии (селанк, применяемый вместе с «классическими» бензодиазепинами или антидепрессантами, значимо снижает их нежелательные эффекты, одновременно повышая их терапевтическую эффективность);

– регулировать процесс старения.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-150a

Модуляция проявлений аудиогенной эпилепсии грызунов фармакологическими агентами разных групп

Федотова И. Б., Сурина Н. М., Полетаева И. И.

ФГБОУ высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва, e-mail: lzglzg@yandex.ru

Актуальность. Исследование нейрофизиологических механизмов эпилептогенеза — актуальная проблема современной неврологии, однако значимая доля больных относится к категории фармако-резистентных. В исследовании эпилептогенеза важная роль принадлежит работам на лабораторных моделях этого патологического состояния. Число таких моделей достаточно велико, и многие из них «специализированы» для воспроизведения феноменов эпилепсии определенного типа (например, специфического «паттерна» судорожных состояний при височной эпилепсии). В то же время важную роль в анализе эпилептогенеза играют исследования так называемых «генетических» моделей судорожных состояний, в частности, аудиогенной эпилепсии (АЭ). Феномен аудиогенной эпилепсии (судорожных припадков в ответ на звук) изучен достаточно подробно как с точки зрения участвующих в генезе судорог структур мозга, так и в плане лежащих в ее основе нейрохимических процессов.

Целью настоящего сообщения является представление «списка» фармакологических препаратов и биологически активных веществ, которые модулируют экспрессию судорожного припадка у крыс (линия КМ) и мышей (линии DBA/2 и 101/HY). Эта сводка представляется важной для выяснения роли важных «нейробиологических» сигнальных путей в эпилептогенезе.

Материалы и методы. Судорожный припадок (АЭ) — это стабильно проявляющиеся судорожные состояния разной ин-

тенсивности, которые обнаруживаются у лабораторных грызунов при экспозиции их действию сильного звука, т.е. без фармакологических или электросудорожных воздействий. Инбредная линия крыс Крушинского-Молодкиной (КМ) занимает в ряду этих моделей особое место — у 100 % животных этой линии типичный эпилептиформный припадок начинается через 2 – 3 сек после включения звука и достигает самой высокой степени интенсивности (тонические судороги мышц туловища и конечностей) уже через 7 – 9 сек.

Результаты и их обсуждение. Собранные в данном сообщении данные по модуляции АЭ фармакологическими агентами разных групп включают результаты тестирования таких веществ, как фенобарбитал и другие барбитураты, вальпроат (ГАМК-ергическая система), дифенин, ламотрижин и карбамазепин (стабилизация мембраны клеток, влияние на ионные каналы), кофеин (блокатор аденозиновых рецепторов), этосуксемид (антиоксидант), кетамин и дизоцилпин (антагонисты NMDA-рецепторов), пирацетам, АКТГ 4-10 и семакс (ноотропные препараты), уридин (нуклеозид), дексаметазон (аналог кортикостерона), толуол (вдыхание паров). Разнообразие химических механизмов действия указанных препаратов на мозг позволяет говорить о сложной генетически детерминированной системе индукции судорожных припадков при АЭ, что важно для понимания эпилептогенеза в мозге человека.

Выводы. Очевидным заключением общего анализа данных по модуляции судорог при АЭ является предположение, что причиной формирования этого патологического признака является генетическое нарушение процесса развития ЦНС на его ранних этапах. Существуют данные, позволяющие предположить, что генез патологического возбуждения при действии звука у грызунов есть проявление аномалий формирования защитного поведения (реакции избегания), в результате которого развивается данное патологическое состояние, и эти гипотезы также требует подтверждений.

Таким образом, несмотря на огромное число исследований эпилепсии на лабораторных моделях, генетические аспекты проблемы анализируются явно недостаточно, что позволяет считать несомненной значимость исследования АЭ грызунов.

«Исследование выполнено в рамках научного проекта государственного задания МГУ № 121032500080-8».

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-151

Разработка новых методов фармакоррекции посттравматического стрессорного расстройства на основании индивидуального прогноза терапевтического ответа

Федотова Ю. О.[1], Цейликман В. Э.[2]

[1]*ФГБНУ «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, г. Санкт-Петербург, e-mail: julia.fedotova@mail.ru*

[2]*ФГАОУ ВО «Южно-Уральский Государственный Университет» (НИУ), г. Челябинск, e-mail: vadimed@yandex.ru*

Актуальность. Проблема боевого посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) приобрела особую актуальность в связи с участившимися в мире военными конфликтами. Поиск новых подходов и методов фармакотерапии боевого стресса и ПТСР комбатантов, в настоящее время относится к одной из наиболее важных и актуальных проблем фундаментальной медицины и психофармакологии. Способность и умение адаптироваться в сложной боевой обстановке в значительной степени определяют копинг-стратегии, направленные на удержание психологического равновесия.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке способности фармакологических препаратов, относящихся к классам селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) видоизменять характер индивидуальной копинг-стратегии в условиях экспериментальной модели боевого стресса, а также возможности СИОЗСН предупреждать развитие ПТСР после завершения экспериментального боевого стресса.

Материалы и методы. Работа была выполнена на самцах крыс линии Вистар. В качестве экспериментальной модели боевого стресса использовали модель предаторного хронического стресса хищником. В течение 10 дней моделировали боевой стресс, после чего в течение 14 дней происходило развитие ПТСР. В качестве СИОЗСН использовали: флувоксамин, эсциталопрам и венлафаксин. Введение СИОЗСН осуществлялось внутрибрюшинно, в течение 14 дней, 1 раз в день. На 15-й день эксперимента проводили тестирование в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ), после чего проводили забор сыворотки крови и структур головного мозга для определения уровня кортикостерона, экспрессии BDNF и нейротрофинов.

Результаты и их обсуждение. На модели предаторного стресса было установлено, что СИОЗСН выраженно модулируют формирование и развитие ПТСР у крыс. Причем, вектор терапевтического отклика СИОЗСН зависел от изначальной копинг-стратегии (активная или пассивная). Наиболее значимые эффекты модуляции копинг-стратегии и развития ПТСР отмечались в группах животных, получавших флувоксамин и венлафаксин. Параллельно, сходные изменения при введении СИОЗСН в условиях модели предаторного стресса отмечались в модуляции уровня кортикостерона в сыворотке крови и экспрессии BDNF и нейротрофинов в гиппокампе.

Выводы. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что существует тесная взаимосвязь между копинг-стратегией животных, их реакциями на воздействие стрессора, последствиями боевого стресса, и терапевтическим откликом на СИОЗСН при терапии ПТСР. Результаты исследование создают экспериментальную платформу для более рационального выбора персонифицированных способы профилактики и лечения ПТСР в клинической медицине.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда, грант № 23-15-00115.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-151a

Исследование влияния глицирризиновой кислоты на жизнеспособность клеток аденокарциномы шейки матки линии HeLa при разных концентрациях половых стероидных гормонов

Филимонова М. С., Шимановский Н. Л.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, e-mail: 1622840@mail.ru

Актуальность. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии предшествуют развитию рака шейки матки, занимающего четвертое место в структуре злокачественных новообразований у женщин. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии возникают в гормонально зависимой зоне шейки матки, где имеет место экспрессия рецепторов стероидных гормонов. Глицирризиновая кислота обладает антипролиферативным действием и может применяться для лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

Цель. Оценить влияние глицирризиновой кислоты на жизнеспособность клеток аденокарциномы шейки матки линии HeLa при разных концентрациях половых стероидных гормонов.

Материалы и методы. Для исследования потенциального влияния исследуемых соединений на жизнеспособность клеточных культур использовался МТТ-тест. Клетки аденокарциномы шейки матки линии HeLa (Институт биологии гена) или дермальные фибробласты нормальные (УНУ «Коллекция клеточных культур» ИБР РАН) помещали в лунки 96-луночного планшета (по 100 000 клеток в 1 мл питательной среды на лунку), инкубировали 24 ч при 37 °C с 5 % CO_2, добавляли исследуемые вещества в различных концентрациях, или растворитель (контроль). В лунки с дермальными фибробластами нормальными добавляли препарат Эпиген Интим (Б. Браун Медикал С. А., Хаен, Испания, действующее вещество — аммония глицирризинат) в концентрациях 40 мкМ, 80 мкМ, 160 мкМ по отношению к аммония глицирризинату, в лунки с клетками аденокарциномы шейки матки линии HeLa добавляли препарат Эпиген Интим в концентрациях 40 мкМ, 80 мкМ, 160 мкМ по отношению к аммония глицирризинату; тестостерон в концентрациях 1 мкМ и 10 мкМ, эстроген в концентрациях 1 мкМ и 10 мкМ, прогестерон в концентрациях 1 мкМ и 10 мкМ. Время инкубации составило 48 часов, после чего был проведен МТТ-тест. Рассчитывался процент жизнеспособности клеток, концентрацию полумаксимального ингибирования (IC50), индекс селективности (ИС) для аммония глицирризината.

Результаты и их обсуждение. Процент жизнеспособности дермальных фибробластов нормальных при концентрациях аммония глицирризината 40 мкМ, 80 мкМ, 160 мкМ составил

99,7 ± 0,1 %, 99,1 ± 0,6 %, 97,1 ± 1,3 % соответственно, IC50 – 139,8 мкМ. Процент жизнеспособности клеток аденокарциномы шейки матки линии Hela при концентрациях аммония глицирризината 40 мкМ, 80 мкМ, 160 мкМ составил 56,7 ± 8,5 %, 33,5 ± 7,3 %, 24,4 ± 1,1 % соответственно, IC50 — 72,2 мкМ, ИС — 1,94; в присутствии тестостерона (10 мкМ) процент жизнеспособности клеток увеличивался на 2–4 %, IC50 увеличивалась до 81,9 мкМ; тестостерона (1 мкМ) процент жизнеспособности клеток уменьшался на 4 – 6 %, IC50 увеличивалась до 84,5 мкМ; в присутствии эстрадиола (10 мкМ) процент жизнеспособности клеток уменьшался на 6 – 14 %, IC50 снижался до 70,9 мкМ; эстрадиола (1 мкМ) процент жизнеспособности клеток уменьшался на 11 – 19 %, IC50 снижался до 63,7 мкМ; в присутствии прогестерона (10 мкМ, 1 мкМ) процент жизнеспособности клеток уменьшался на 4 – 7 %, IC50 — 78,5 мкМ.

Выводы. Антипролиферативное действие глицирризиновой кислоты (препарат «Эпиген Интим», спрей для местного и наружного применения) в отношении клеток аденокарциномы шейки матки линии HeLa может усиливаться или ослабляться в присутствии половых стероидных гормонов. Высокие концентрации тестостерона (10 мкМ) могут ослаблять антипролиферативное действие глицирризиновой кислоты, в то время как эстрадиол усиливает ее антипролиферативное действие.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-152

Оценка мембранотропных свойств пирацетама в экспериментах *in vitro/ ex vivo*

Фирстова Ю. Ю., Ковалёв Г. И.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, e-mail: firstovaj@mail.ru

Актуальность. Известно, что фармакологическая активность многих лекарственных веществ, в том числе, ноотропных препаратов, коррелирует с их мембранотропными свойствами, т.к. в механизме действия этих веществ сродство к мембранам и их влияние на мембраны является определяющим фактором (Ямскова В. П. и соавт., 2012). Молекулярная подвижность в плазматических мембранах нейронов определяет ход и направление основных биологических процессах в мозге. Важными параметрами, определяющими молекулярную подвижность, является микровязкость и адгезия. От микровязкости синаптических мембран зависит функционирование мембранных белков и конформация рецепторных белков (Kubánková et al. 2019). Также и адгезия, с помощью специальных белков (н-кадгерин), стабилизирует синаптическую мембрану и активирует белок-рецепторные комплексы (Agustín-Durán, et al., 2021). При нейродегенеративных заболеваниях и окислительном стрессе наблюдается снижение микровязкости мембран нейронов (Kubánková et al., 2019) и адгезии, обусловленной н-кадгерином (Sakurai, 2017). В этом аспекте интерес вызывают препараты, обладающие мембранотропными свойствами, увеличивающими стабильность мембран.

Целью данных исследований явилась оценка влияния ноотропного препарата пирацетама на микровязкость аннулярных липидов синаптических мембран, а также на уровень белка межклеточной адгезии н-кадгерина в различных структурах мозга.

Материалы и методы. Изучение влияния пирацетама на микровязкость фазы аннулярных липидов синаптических мембран мозга крыс Wistar проводили с помощью метода флуоресцентных зондов. Были использованы концентрации препарата от 10^{-9} до 10^{-4} М. С помощью иммуноферментного анализа в модификации ELIZA был изучен уровень нейронального кадгерина (CDH2) в коре и гиппокампе аутбредных мышей CD-1, а также после хронического введения пирацетама (200 мг/кг, в/б, 14 дней).

Результаты и их обсуждение. Изучение микровязкости мембранных липидов в области белок-липидного контакта в синаптосомах показало, что увеличение концентрации пирацетама приводит к возрастанию вязкости по сравнению с контролем почти в 7 раз, достигая локального максимума в концентрации 10^{-7} М. Дальнейшее увеличение концентрации сопровождается снижением микровязкости, образуя «колоколообразную» кривую. Данные свидетельствуют о наличии прямого эффекта препарата на физико-химические свойства липидов, приводящие к стабилизации белок-липидного комплекса. Сравнительные эксперименты показали, что кора мозга и гиппокамп у взрослых мышей линии CD-1 не различаются по содержанию н-кадгерина. Однако после хронического введения пирацетама отмечается достоверное увеличение уровня н-кадгерина в коре мозга на 19 % по сравнению с контролем, тогда как в гиппокампе изменения концентрации нет. пирацетам, таким образом, влияя непосредственно на увеличение количества н-кадгерина, опосредовано способствует увеличению степени адгезии, а, следовательно, и к стабилизации мембраны.

Выводы. Результаты проведенных *in vitro* и *ex vivo* разноплановых экспериментов позволяют однозначно трактовать наличие мембранотропных эффектов у пирацетама, направленных на увеличение вязкости аннулярных липидов и количества молекул адгезии, благодаря чему, возможно реализуется его нейропротекторное и ноотропное действие на организм.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-152a

9-N производные берберина и тетрагидроберберина как перспективные гипогликемические агенты

Хвостов М. В.[1], Гладкова Е. Д.[1,2], Борисов С. А.[1], Федотова М. С.[1,2], Жукова Н. А.[1], Маренина М. К.[1], Мешкова Ю. В.[1], Лузина О. А.[1], Толстикова Т. Г.[1], Салахутдинов Н. Ф.[1]

[1]*Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск, e-mail: khvostov@nioch.nsc.ru*
[2]*Новосибирский государственный университет, Новосибирск*

Актуальность. Гипергликемия является основным симптомом ряда метаболических нарушений, включая сахарный диабет 2 типа (СД2), имеющий характер эпидемии в развитых странах. В настоящее время не существует большого разнообразия терапевтических средств, повышающих чувствительность тканей к инсулину. Таким эффектом обладают только метформин и тиазолидиндионы, в то время как основной механизм действия других препаратов, используемых для лечения СД2, заключается в увеличении секреции инсулина, снижении всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте или увеличении выведения глюкозы почками.

Берберин представляет собой изохинолиновый алкалоид растительного происхождения. На протяжении веков берберин использовался в традиционной китайской медицине для лечения различных заболеваний, одним из самых сильных его свойств является антидиабетическая активность, в основе которой лежит повышение чувствительности тканей к инсулину. Однако терапевтическая доза берберина относительно высока (380 мг/кг), что является следствием крайне низкой пероральной биодоступности (<1 %). В настоящее время повышение эффективности берберина сосредоточено на его химической модификации.

Целью настоящей работы являлось синтезировать и изучить *in vitro* и *in vivo* 9-N производные берберина и тетрагидроберберина с различной длиной n-алкильного заместителя.

Материалы и методы. *In vitro* определяли влияние синтезированных веществ на потребление глюкозы клетками линии HepG2. Для экспериментов *in vivo* использовали самцов мышей линии CD-1, C57Bl/6 и C57Bl/6^{Ay}. Проводили скрининг гипогликемической активности с помощью орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) и изучали фармакологические эффекты при длительном введении веществ-лидеров.

Результаты и их обсуждение. В ряду синтезированных соединений была обнаружена зависимость выраженности гипогликемического эффекта в ОГТТ от длины алкильного заместителя и заряда на атоме азота. Наиболее выраженным эффектом в дозе 15 мг/кг обладали производные берберина с длиной заместителя C5-C6, производное берберина с C12 не проявило активности в этой дозе. Однако, увеличение его дозы в два раза приводило к появлению гипогликемического действия. В тестах *in vitro* была обнаружена аналогичная закономерность, производные берберина с более коротким алкильным фрагментом проявляли наиболее выраженное действие. Среди производных тетрагидроберберина наибольший эффект проявило соединение с C7 в дозе 15 мг/кг, тогда как производные с C5 и C6 в этой дозе оказались не активны. На основании проведенного скрининга производное берберина с C12 и производное тетрагидроберберина с C7 были выбраны для изучения их фармакологического действия на мышах с ожирением и СД2 (C57Bl/6^{Ay}) в течение месяца. Эти исследования выявили зна-

чительный гипогликемический эффект обоих веществ, связанный с повышением чувствительности тканей мышей к инсулину. Однако, помимо этого, было замечено, что производное берберина с С12 может усугублять жировой гепатоз у мышей C57Bl/6^{Ay}.

Выводы. Таким образом, проведенные исследования показали, что среди изученных 9-N производных берберина и тетрагидроберберина критериям эффективности и безопасности в большей степени удовлетворяет производное тетрагидроберберина с С6. Дальнейшее изучения таких производных с более длинным алкильным заместителем является наиболее перспективным и может выявить еще более эффективные соединения.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-153

Селективные ингибиторы карбангидразы — потенциальные противоглаукомные средства

Хохлов А. Л.[1], Федоров В. Н.[1], Корсаков М. К.[2], Шетнев А. А.[2]

[1]*Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль*
[2]*Центр трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова, Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, Ярославль*

Актуальность. Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты. Ее основной симптом и важнейшее звено патогенеза — повышение внутриглазного давления (ВГД), а его снижение — это базисное понятие в терапии глаукомы. Основной группой лекарственных средств являются аналоги простагландинов и бета-адреноблокаторы. Ко второму ряду препаратов относятся ингибиторы карбоангидразы (ИКА) для системного (ацетазоламид и метазоламид) и местного (дорзоламид и бринзоламид) применения. Системные ИКА более активны, чем несистемные препараты, но обладают многочисленными и небезопасными побочными эффектами. Вследствие этого, в терапии глаукомы используются менее эффективные препараты для местного применения.

Добиться повышения терапевтической эффективности ИКА, не ухудшая профиль их безопасности, можно за счет селективного ингибирования только тех изоформ карбоангидразы (КА), которые ответственны за образование внутриглазной жидкости. В течение 2015 – 19 гг на базе Центра трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова (Ярославль) был проведен целенаправленный синтез более 100 соединений из класса бензолсульфонамидов, из которых 22 препарата оказались в той или иной степени селективны в отношении КА II.

Цель. Оценить терапевтические возможности новых селективных ИКА на экспериментальной модели открытоугольной глаукомы.

Материалы и методы. Определение ВГД проводилось у интактных кроликов, а также у кроликов и белых крыс с моделируемой открытоугольной глаукомой. У кроликов глаукома воспроизводилась при помощи введения в переднюю камеру глаза каолина, а у крыс — внутрибрюшинным введением адреналина. Всего в эксперименте было задействовано 140 кроликов массой тела 3 – 3,5 кг и 152 белых крыс массой тела 300 – 350 г. В качестве эталонного препарата был выбран 2 % раствор дорзоламида; исследуемые вещества (лабораторный шифр R1-R22) применялись в виде 1 % суспензии. Все препараты закапывались в глаз по 1 капле. ВГД животных определялось с помощью ветеринарного тонометра TonoVet компании Icare с периодичностью 30 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 8 часов и 24 часа от момента введения препарата.

Результаты и их обсуждение. У интактных кроликов 3 соединения (R7, R13 и R17) не проявили активности, у соединений R2, 5, 6, 9, 11 офтальмогипотензивная активность уступала дорзоламиду, соединение R14 было более активно, чем дорзоламид на 35 %, а остальные — проявляли активность на уровне эталонного препарата. Однако, соединения R1-3, 7, 9, 10, 14 и 15 оказывали значимое воздействие на уровень ВГД кроликов в течение 15 – 30 мин. (лаг-период дорзоламида не менее 60 мин); R 14 и 15 удерживали достоверно сниженный уровень ВГД более суток (дорзоламид 8 часов).

При терапии «каолиновой» глаукомы у кроликов были получены следующие результаты: препараты R14, 16 и 20 превышали терапевтическое действие дорзоламида по силе, началу и продолжительности эффекта; R4-6, 13, 21 были схожими с дорзоламидом по силе эффекта, но действовали скорее и дольше. Сопоставимыми были и результаты, полученные на «адреналиновой» модели глаукомы у крыс.

Выводы. Таким образом, проведенное исследование селективных ИКА на двух моделях экспериментальной открытоугольной глаукомы показало, что были обнаружены препараты, обалающие большей клинической эффективностью, чем дорзоламид — это R4-6, 13, 14, 16, 20 и 21. Исследование продолжается.

Данное исследование было поддержано Министерством здравоохранения Российской Федерации (государственное задание 1022051100011-8-3.1.5;3.2.17) «Разработка лекарственного препарата для лечения остроугольной глаукомы»).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-153a

Синтетические аналоги пептидов кисспептинов обладают фармакологическими свойствами природных пептидов

Хохлов П. П., Блаженко А. А., Комлев А. С., Петрова П. Е., Шамова О. В., Бычков Е. Р., Лебедев А. А., Шабанов. П. Д.

Отдел нейрофармакологии имени С. В. Аничкова, Отдел Общей Патологии и Патофизиологии, ФГБНУ «Институт Экспериментальной Медицины», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: platonkh@list.ru; akexandtrabrazhenko@gmail.com

Актуальность. Фармакология пептидов и их рецепторов быстро развивается. Успехом пользуются так называемые «короткие» фрагменты природных биоактивных пептидов, которые обладают высокой химической стабильностью наряду с высокой биодоступностью. Одновременно кисспептиновую систему считают показательной молекулярной моделью для изучения систем пептидный лиганд рецептор типа GPCR. Кисспептиновые системы межклеточного сигналинга признаны крайне консервативными в пределах всех позвоночных животных. Этот факт позволяет привлекать для фармакологических экспериментов широкий спектр модельных организмов, в том числе рыбу *Danio rerio*.

Цель. Изучить активность «коротких» пептидных аналогов кисспептина в мозге модельного организма *Danio rerio*.

Материал и методы. Для твердофазного синтеза пептидов использовали Fmoc- производные аминокислот, N,N'-диизопропилкарбодиимид, этилциа-но(гидроксиимино)ацетат (OxymaPure). В качестве твердой фазы применяли смолу Rinkamide AM(Марк-третвиц, Германия). Пептиды были получены согласно традиционному методу последовательного твердофазного пептидного синтеза с использованием защитных Fmoc- групп. Реакции конденсации Fmoc-производных аминокислот осуществляли в растворе диметилформа-мида. Ход реакции оценивали с помощью стандартного цветного теста Кайзера. Отщепление синтезированных пептидов от твердой фазы проводили после высушивания твердой фазы с пептидами обрабатывали добавлением «деблокирующего коктейля»: TFA/H_2O/тиоанизол/TIS. Пептид был осажден в холодном метил-трет-бутиловом эфире. Отделение целевых пептидов от фрагментов и оценку чистоты полученных препаратов проводили с помощью ВЭЖХ. В качестве экспериментальных животных использовали представителей костистых рыб семейства карповых *Danio rerio*. Введение препаратов, получение образцов тканей и определение концентрации гипоталамических гормонов проводили в соответствии с описанной ранее оригинальной разработанной авторами методикой.

Результаты и обсуждение. В результате твердофазного пептидного синтеза были получены два искусственных пептида (Kiss1:NVAYYNLNSFGLRY-NH_2 и Kiss2: FNYNPFGLRF-NH_2), условно обозначенные соответственно Kiss1 и Kiss2 с молекулярной массой 1691.8 и 1272.6 Ада, представляющие собой цепи из соответственно 13 и 9 аминокислотных остатков. Оба пептида при интрацеребральном введении *Danio rerio* вызывали эффект, который свидетельствовал об активации кисспептиновых рецепторов с последующей активацией нейросекреторных гипоталамических систем. При интрацеребраль-ном введении синтезированных пептидов был получен эффект активации гипоталамических пептидных гормонов, свойственный действию эндогенных кисспептинов.

Выводы. 1. «Короткие» пептиды, представляющие собой фрагменты природных кисспептинов, обладают фармакологической активностью в модельном организме *Danio rerio*. На основании экспериментальных исследований можно заключить, что: 1. синтетические пептиды могут рассматриваться в качестве потенциальных агонистов кисспептиновых рецепторов с высокой биодоступностью; 2. Предложенный способ интрацеребрального введения пептидов обеспечивает также высокую биодоступность и однородность количественных показателей эффектов фармакологического эффекта.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-154

Эффективность цинксодержащего производного N-изопропенилимидазола при экспериментальном эндодонто-пародонтальном поражении у крыс

Цема М. М.[1], Шелемех О. В.[2], Задорожний А. В.[2], Попков В. Л.[1], Бабичев С. А.[1], Лебедева С. А.[3], Зеленская А. В.[1], Галенко-Ярошевский П. А. (мл.)[1], Уваров А. В.[1], Товкач Ю. В.[1], Сергеева А. В.[1]

[1]*Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Краснодар, e-mail: mari.tsema@mail.ru*
[2]*Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, e-mail: lioli777@yandex.ru*
[3]*Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, e-mail: lebedeva502@yandex.ru*

Актуальность. Эндодонто-пародонтальное поражение (ЭПП) — одна из важнейших проблем в стоматологической практике. При этой патологии формируются очаги инфекции как в пульпе, так и в пародонте, что влечет за собой трудности проводимой фармакотерапии и ухудшение прогноза выздоровления.

Цель исследования — повысить эффективность фармакотерапии эндодонто-пародонтального поражения путем применения цинксодержащего производного N-изопропенилимидазола.

Материалы и методы. В условиях созданной модели ЭПП у крыс линии Wistar массой 210 – 320 г. было проведено сравнительное изучение трех композиций лекарственных веществ: 1-я — хлоргексидина биглюконат (ХБ) + Метрогил-Дента® (МД), 2-я — ХБ + цинксодержащее производное N-изопропенилимидазола с условным названием Пилим-1 (синтезировано в Иркутском институте химии им. Е. И. Фаворского СО РАН), 3-я — ХБ + МД + Пилим-1. Лечение животных проводилось в течение 14 дней, общий период наблюдения за всеми животными составлял 75 дней. Оценивались выраженность воспаления (проба Шиллера-Писарева), гиперемии, отечности маргинальной части десны, кровоточивости (по Muhleman-Cowell), количества десневой жидкости (КДЖ) в исходном состоянии, на 31-й день после формирования ЭПП, на 14-й и на 30-й день после проведения лечения ЭПП.

Кроме этого, исследовали влияние отмеченных композиций лекарственных веществ на микробную и грибковую обсемененность стафилококками, альфа-, бета- и гамма-стрептококками, анаэробами, энтеробактериями и кандидами.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования в опытах на крысах с ЭПП выявили преимущество лечебного эффекта от применения композиции ХБ + МД + Пилим-1 по сравнению с ХБ + МД и ХБ + Пилим-1, которое характеризовалось более значимой нормализацией состояния эндодонто-пародонтального тканевого комплекса (ЭПТК). Так, проба Шиллера-Писарева приобретала более значимое отрицательное значение, понижалась микробная и грибковая обсемененность ЭПТК, что, по-видимому, влекло за собой снижение токсического воздействия пародонтопатогенной флоры и продуктов её жизнедеятельности на ЭПТК, в том числе его микроциркуляторную сеть и, как следствие, снижение КДЖ в сулькулярном отделе десневой борозды.

Выводы. По выраженности лечебного эффекта исследованных композиций в условиях эндодоно-пародонтального поражения у крыс их можно расположить в следующий убывающий ряд: хлоргексидина биглюконат + Метрогил-Дента® + Пилим-1 > хлоргексидина биглюконат + Пилим-1 > хлоргексидина биглюконат + Метрогил-Дента®.

Композиция хлоргексидина биглюконат + Метрогил-Дента® + Пилим-1 снижает уровень микробной и грибковой обсемененности эндодонто-пародонтального тканевого комплекса.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-154a

Скрининг кардиотропной активности в ряду линейных и циклических алкоксифенилтриазаалканов с целью выявления соединения — лидера и его дальнейшее доклиническое фармакологическое изучение

Цорин И. Б.[1], Барчуков В. В.[1], Зинченко В. П.[2], Столярук В. Н.[1], Вититнова М. Б.[1], Мокров Г. В.[1], Крыжановский С. А.[1]

[1]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: tsorinib@yandex.ru*
[2]*ФГБУН «Институт биофизики клетки Российской академии наук» (ИБК РАН), г. Пущино, e-mail: vpz@mail.ru*

Согласно результатам мета-анализа, за десятилетие, предшествующее 2017 году, число людей, умирающих от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), увеличилось на 21 %. В Европе от ССЗ ежегодно умирает около 4 млн человек, что составляет примерно 45 % от общей летальности, при этом на ИБС приходится 44 % смертей от ССЗ [Timmis A. et al., 2022]. В РФ летальность от ССЗ также занимает первое место в структуре общей смертности. Естественно, что поиск и последующее внедрение в широкую клиническую практику отечественных инновационных лекарственных средств представляется актуальной задачей. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова систематически проводится поиск новых оригинальных кардиопротекторов. Так, в ряду линейных и циклических алкоксифенилтриазаалканов был выявлено соединение — лидер N^1–(2,3,4-триметоксибензил)-N^2-{2-[(2,3,4-триметокси-бензил) амино] этил}-1,2 этандиамина (шифр АЛМ-802), обладающее выраженной антиаритмической и антиишемической активностью. При оценке целевой активности соединения АЛМ-802 на скрининговых моделях аритмий в сравнении с эталонными для этих моделей лекарственными средствами было показано, что на модели аконитиновой аритмии соединение АЛМ-802 (2 мг/кг, в/в) по своей активности сопоставимо с эталоном для этой модели — препаратом прокаинамид, тогда как на моделях хлоридкальциевой, хлоридбариевой и реперфузионных аритмий оно превосходит эталоны верапамил и амиодарон. При оценке на модели субэдокардиальной ишемии антиишемической активности соединения АЛМ-802 (2 мг/кг, в/в) показано, что оно по своей целевой активности, как минимум, не уступает эталону для этой модели — препарату верапамил. В экспериментах *in vitro* методом пэтч-кламп показано, что соединение АЛМ-802 (69,8 μМ) блокирует трансмембранные потенциалзависимые Na^+ и K^+ каналы и не влияет на активность Ca^{2+}-каналов. Поскольку IC_{50} для Na^+-каналов значительно больше, чем для K^+-каналов (94 ± 4 μМ и 67 ± 3 μМ, соответственно), то можно полагать, что соединение АЛМ-802 имеет большее сродство к K^+-каналам. Исходя из вышеизложенного, можно полагать, что соединение АЛМ-802 сочетает в себе свойства антиаритмических препаратов IA или IC и III классов по классификации E. M. Vaughan Williams. Далее с помощью зонда Fura-2 продемонстрировано, что соединение АЛМ-802 во время деполяризации препятствует повышению концентрации ионов Ca^{2+} в цитозоле. Поскольку, показано, что соединении АЛМ-802 не влияет на активность Ca^{2+}-каналов, можно предположить, что уменьшение под его влиянием Ca^{2+}-ответа при деполяризации мембраны обусловлено блокадой соединением АЛМ-802 выброса ионов Ca^{2+} из цистерн саркоплазматического ретикулума. В экспериментах на изолированной полоске миокарда показано, что соединении АЛМ-802 ($5 \cdot 10^{-5}$ М) полностью блокирует положительный инотропный ответ на агонист RyRs кофеин. В экспериментах *in vivo*, выполненных на трансляционной модели постинфарктной ХСН, показано, что курсовая терапии соединением АЛМ-802 способствует уменьшению размеров левого желудочка сердца (ЛЖ) и росту его инотропной функции. Методом ПЦР в реальном времени продемонстрировано, что в биоптатах ткани ЛЖ, взятых у животных, получавших курсовую терапию соединением АЛМ-802, по сравнению с контролем, происходит восстановление пулов β_1- и β_2-ARS (p = 0,00001 и p = 0,01, соответственно), а также уровня экспрессии генов RyR2 (p = 0,008) и IP3R2 (p = 0,004). В докладе обсуждаются возможные механизмы, лежащие в основе кардиопротективного действия соединения АЛМ-802.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-155

Микроциркуляция крови в органах и тканях крыс в условиях трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии

Цорин И. Б., Ионова Е. О., Симоненко С. А., Вититнова М. Б., Крыжановский С. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, e-mail: tsorinib@yandex.ru

Актуальность. Хронический алкоголизм занимает третье место по летальности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Наиболее часто встречающимся соматическим заболеванием, которое вызывает злоупотребление алкоголем, является алкогольная кардиомиопатия (АКМП), которая является ведущей причиной смерти больных хроническим алкоголизмом (50 – 60 % случаев). Хорошо известно, что в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы важную роль играют нарушения микроциркуляции. Однако изменения микроциркуляции в условиях АКМП остаются практически неизученными.

Цель. Изучение на трансляционной модели АКМП у крыс особенностей микроциркуляции крови в мозге и сердце.

Материалы и методы. Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах начальной массой 180 – 200 г. Животных рандомизировали на две группы: 1-я (n = 7) — интактные крысы, получавшие обычный рацион питания и свободный доступ к воде; 2-я (n = 6) — животные, получавшие обычный рацион питания и в качестве единственного источника жидкости 10 % раствор этанола. Все отобранные животные 2-й группы потребляли физиологически значимое количество 10 %-ного раствора этанола (5,0 – 6,5 г/кг/сут. в пересчете на чистый этанол). Через 24 недели алкоголизации при помощи эхокардиографии (ЭхоКГ) оценивали размеры и инотропную функцию сердца. На следующий день после ЭхоКГ у наркотизированных крыс (уретан 1300 мг/кг, в/б) методом лазерной допплеровской флоуметрии, с помощью компьютеризированного лазерного анализатора «ЛАЗМА-Д» с использованием программы LDF 3.0.2.396, проводили измерение микроциркуляции крови в мозге и сердце. Рассчитывали показатель микроциркуляции в перфузионных единицах (перф. ед.). Статистический анализ проводили с помощью t–критерия Стьюдента, при необходимости используя приближение для выборок с неравными дисперсиями.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов ЭхоКГ показал, что у животных, потреблявших этанол по описанной выше схеме, наблюдается увеличение размеров полости ЛЖ и угнетение его инотропной функции. Так, если у интактных животных фракции укорочения и выброса были равны 49,7 ± 0,5 % и 86,3 ± 0,3 %, соответственно, то у алкоголизированных крыс эти показатели составляли соответственно 34,3 ± 0,6 % (p < 0,001) и 69,8 ± 0,9 % (p < 0,001). Таким образом, у крыс, потреблявших в течение 24 недель в качестве единственного источника жидкости 10 %-ный раствор этанола, формируется АКМП. Анализ результатов измерения интенсивности микроциркуляции крови в коре мозга крыс показал, что у животных со сформировавшейся АКМП, по сравнению с интактными крысами, уровень микроциркуляции немного (≈ на 10 %), но статистически значимо, снижен. Так, если у интактных животных показатель микроциркуляции составлял 29,79 ± 0,62 перф. ед., то у крыс со сформировавшейся АКМП — 26,89 ± 0,83 перф. ед. (p = 0,015). В миокарде крыс со сформировавшейся АКМП, в условиях жировой дистрофии сердечной мышцы, происходит более существенное, по сравнению с мозгом, снижение уровня микроциркуляции крови (≈ на 27 %). Так, если у интактных животных уровень микроциркуляции крови в миокарде составлял 36,60 ± 2,19 перф. ед., то у крыс с АКМП этот показатель был равен 26,88 ± 1,50 перф. ед. (p = 0,004).

Выводы. Таким образом, у крыс в условиях трансляционной модели АКМП наблюдаются не только нарушения геометрии и инотропной функции сердца, но и значительное снижение уровня микроциркуляции крови в мозге и миокарде, при этом в миокарде снижение уровня микроциркуляции более выражено.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-155a

Международные подходы к регулированию обращения лекарственных препаратов на основе синтетических олигонуклеотидов

Чапленко А. А.[1], Яворский А. Н.[2]

[1]*Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, e-mail: chaplenko_a_a@staff.sechenov.ru*

[2]*Научно-образовательный центр права и биоэтики в сфере геномных исследований и применения генетических технологий Московского государственного юридического университета имени О. Е. Кутафина, г. Москва, e-mail: 200-31-11@mail.ru*

Актуальность. В последнее десятилетие в научных и клинических исследовательских коллективах, а также среди фармацевтических корпораций произошел взрывной рост интереса к разработке и терапевтическому применению лекарственных препаратов на основе синтетических олигонуклеотидов, в частности, одно- и двухцепочечных РНК, а также аптамеров. Это произошло благодаря быстрому внедрению технологии производства липидных-РНК-наночастиц, использованных при создании мРНК-вакцин против новой коронавирусной инфекции и одобрению ряда препаратов на основе антисмысловых и интерферирующих РНК (нусинерсен, патисиран, инклисиран). Дальнейшее развитие данной сферы фармакологии и фармацевтики невозможно без разработки оптимальных подходов к регулированию обращения лекарственных препаратов на основе антисмысловых и интерферирующих РНК с учетом накопленного международного опыта.

Цель. Анализ существующих регуляторных подходов к регистрации и обращению инновационных лекарств на основе РНК.

Материалы и методы. В качестве материалов исследования использовались нормативно-правовые акты и рекомендации регуляторных органов Европейского Союза и США, описывающие требования к процессу разработки и регистрации инновационных лекарственных препаратов на основе синтетических олигонуклеотидов.

Результаты и их обсуждение. Согласно проведенному анализу, ключевые трудности регулирования разработки и регистрации инновационных лекарственных препаратов на основе синтетических олигонуклеотидов заключаются в

– определении РНК-препаратов как варианта генной терапии (медицинской технологии) или как лекарственного препарата;

– выборе методики оценки содержания действующего вещества в препарате — физико-химические методы или биологические тесты

– выделении в качестве действующего вещества не только молекулы олигонуклеотида, но и используемой системы доставки (нанолипосомы), а также принципиальная возможность существования биоаналогов РНК-содержащих препаратов

– возможность регистрации в качестве препарата РНК-платформы, на базе которой могут быть произведены персонализированные лекарственные средства (например, генные вакцины).

Выводы. Для стимулирования процессов разработки и регистрации инновационных препаратов на основе синтетических олигонуклеотидов в РФ и ЕАЭС необходимо формирование гибких регуляторных подходов, учитывающих специфику и сложность продукта. Консультации с академическими институтами и фармацевтическими компаниями могут способствовать оптимизации формируемой системы.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-156

Возможности использования компьютеризированных методик в исследовании внимания при депрессивных расстройствах

Чепелюк А. А.[1], Дорофеева О. А.[1], Виноградова М. Г.[2], Метлина М. В.[1,3], Курбатов А. А.[1]

[1]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: staysha@yandex.ru*
[2]*МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва*
[3]*ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ, г. Москва*

Актуальность. Существуют различные данные о степени выраженности и профилях нарушений когнитивных функций при депрессии. Одни исследователи сообщают об отсутствии различий продуктивности когнитивных процессов пациентов с большой депрессией в сопоставлении с нормативными показателями, другие–о наличии нейрокогнитивного дефицита (нарушениях памяти, внимания и управляющих функций). В качестве причин данных противоречий, помимо различий, связанных с критериями отбора пациентов, периодами оценки динамики состояния, указывается также важная роль применяемого набора когнитивных методик. Среди нейропсихологических методик, оценивающих профиль когнитивных нарушений, выделяют инструменты, направленные на оценку семантической вербальной гибкости, способности к подавлению информации, связанной с контекстом и когнитивной гибкости или ригидности. Данные когнитивные процессы, вовлеченные в контроль и регуляцию поведения, являются ключевыми компонентами системы эмоциональной регуляции, нарушения которой рассматриваются как первичные при депрессии.

Цель. Выбор компьютеризированных методик, позволяющих выявлять нарушения различных аспектов внимания при депрессивных расстройствах.

Материалы и методы. В экспериментальную группу были отобраны 20 пациентов на этапе первичного обращения в клинику до начала терапии (средний возраст: 29,06 ± 9,57) с депрессивным расстройством (ДР, шифр по МКБ-10: F32.00, F32.01, F33.11, F34.1, F43.21, F41.2). Контрольную группу составили 30 здоровых респондентов (средний возраст: 34,50 ± 10,55). Набор анализируемых компьютеризированных методик составил: Flanker task, или фланговая задача Эриксенов, направленная на оценку селективности внимания и когнитивного контроля; задачи зрительного поиска, связанные с обнаружением целевого стимула среди дистракторов (5, 10, 15, 20 элементов); тест Струпа, направленный на определение гибкости или ригидности когнитивного контроля; задачи Go-no-go–для определения функций когнитивного контроля в аспекте подавления ответа. Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. с применением Т-критерия Стьюдента и критерия Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение. Установлено снижение средней скорости отыскивания одного элемента в задачах зрительного поиска у пациентов с ДР по сравнению с контрольной группой (p = 0,019). Снижение скорости обнаружения целевого стимула у респондентов с ДР также обнаружено в отыскивании целевого стимула в условиях минимального и максимального количества дистракторов (p = 0,014 и p = 0,014, соответственно). При ДР выявлено снижение средней скорости выполнения теста Струпа, снижение скорости ответов в условиях конгруэнтных и неконгруэнтных стимулов (p = 0,030, p = 0,020, p = 0,035, соответственно) наряду с увеличением числа ошибок по типу пропуска стимулов (p = 0,003), так как пациенты не успевали дать ответ за отведенное программой время. При ДР установлено увеличение скорости ответов по сравнению со здоровыми респондентами (p = 0,012) в задаче go/no go при одновременном увеличении ошибок по типу ложных тревог (p = 0,036). В более легких заданиях, связанных с отвлечением от информации, мешающей решению задачи, результаты пациентов соответствовали нормативным показателям (во фланговой задаче Эриксонов).

Выводы. Таким образом, в качестве наиболее информативных для исследования нарушений когнитивных функций при ДР компьютеризированных методик установлены задачи на скорость процессов зрительного поиска целевого стимула в условиях различных дистракторов, контроль внимания в условиях работы с конгруэнтными и неконгруэнтными стимулами (интерференции), когнитивный контроль в аспекте подавления реакции. В более простых задачах на селективность внимания результаты пациентов соответствуют нормативным.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-156a

Исследование зрительно-моторной координации и зрительно-пространственной функции при депрессивных расстройствах

Чепелюк А. А.[1], Дорофеева О. А.[1], Виноградова М. Г.[2], Метлина М. В.[1,3], Курбатов А. А.[1]

[1]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: staysha@yandex.ru*
[2]*МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва*
[3]*ГБУЗ НЦП имени З. П. Соловьева, г. Москва*

Актуальность. Когнитивные нарушения являются одними из основных симптомов при депрессии. Так, результаты современных исследований показывают снижение скорости процессинга информации, зрительного обучения, а также зрительно-пространственных функций при депрессии. Однако, результаты исследований скорости процессинга зрительной информации являются неоднородными: в одних исследованиях сообщается о данном снижении даже у пациентов с депрессией в ремиссии, в то время как в других — не обнаруживается такое снижение в сопоставлении с нормативными значениями. Кроме того, сообщается, что замедление скорости процессинга информации наблюдается у пациентов стационара, а у пациентов, проходящих лечение в амбулаторных условиях, снижения скоростных показателей не обнаружено. Нарушения зрительно-пространственнных функций остаются достаточно неоднозначными в отношении феноменологии данных нарушений и их механизмов.

Цель. Проанализировать особенности и нарушения параметров зрительно- моторной координации и зрительно-пространственной функции при депрессивных расстройствах (ДР).

Материалы и методы. Экспериментальную группу составили 20 пациентов (средний возраст: 29.06 ± 9.57), обратившихся амбулаторно в клинику, с депрессивными расстройствами до начала фармакотерапии (шифр по МКБ-10: F32.00, F32.01, F33.11, F34.1, F43.21, F41.2). Контрольную группу составили 25 здоровых субъектов (средний возраст: 35,72 ± 10,51). Методики исследования включали: копирование сложной трудновербализуемой фигуры Рея-Тейлора для оценки точности и скорости процессов анализа зрительно-пространственной информации, стратегий анализа фигуры; невербальный субтест Векслера «Шифровка» (WAIS-R) для оценки скорости и точности зрительно-моторной координации, контроля ошибок, следования заданным образцам выполнения; двигательный тест с фишками из батареи BACS для оценки точности и скорости движений, следования заданной программе действий. Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. с применением критерия Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение. При доступности нормативного уровня скорости анализа зрительно-пространственной информации с применением целостных стратегий копирования у пациентов с ДР выявлено снижение точности с зачастую отсутствием самокоррекции и контроля в виде повышения числа ошибок по типу искажений отдельных деталей при копировании сложной фигуры Рея – Тейлора без их исправлений, последовательной сверки каждого элемента с заданным образцом (1,52 ± 1,33 и 3,94 ± 2,67, соответственно, p = 0,00). Установлено, что у пациентов с ДР зрительно-моторная координация характеризуется снижением точности при выполнении субтеста «Шифровка» (8,80 ± 5,36 в контрольной группе и 9,65 ± 2,41 при ДР, соответственно, p = 0,029), а также обнаружено снижение скорости в двигательном тесте с фишками: пациенты складывали в контейнер статистически значимо меньше фишек по сравнению с контрольной группой (45,05 ± 19,01 и 59,92 ± 16,68, соответственно, p = 0,005).

Выводы. Таким образом, при депрессивном расстройстве обнаружены нарушения точности анализа зрительной и зрительно-пространственной информации, связанные с недостаточным контролем результатов, затруднением последовательного сопоставления выполнения с заданной программой и образцом, наряду со снижением общей скорости зрительно-моторной координации в условиях монотонной деятельности.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-157

Исследование механизмов противоопухолевой активности наночастиц золота *in vitro*

Черных И. В., Копаница М. А., Щулькин А. В.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, e-mail: ivchernykh88@mail.ru

Актуальность. Одним из лидирующих онкологических заболеваний является рак прямой кишки, терапия которого низкоэффективна и сопровождается серьезными побочными эффектами. Использование наночастиц благородных металлов в качестве противоопухолевых агентов является перспективным в связи с проявлением ими собственной цитотоксичности, а также из-за возможности целенаправленной модификации их поверхности для придания тропности действия.

Цель исследования — оценить противоопухолевую активность наночастиц золота (НЧЗ), модифицированных остатками фукозы, лактозы и галактозы, по отношению к клеткам аденокарциномы ободочной кишки человека и проанализировать ее возможные механизмы.

Материалы и методы. На клетках линии Caco-2 исследовали коллоидные растворы НЧЗ (18–21 нм), с поверхностью, покрытой остатками фукозы, лактозы и галактозы, в питательной среде в диапазоне концентраций 10 – 600 мкг/мл, 10 – 900 мкг/мл и 10 – 550 мкг/мл соответственно. В качестве неопухолевых использовались клетки линии Caco-2 после их спонтанной дифференцировки в клетки, подобные энтероцитам тонкого кишечника, при их инкубации в течение 21 сут. Цитотоксичность НЧЗ оценивалась в ходе МТТ-теста после инкубации с клетками в течение 2, 8 и 24 ч.

При исследовании механизмов противоопухолевой активности НЧЗ клетки после формирования монослоя инкубировали с ними в концентрациях IC_{50} 2 и 8 ч. Далее клетки лизировали и оценивали интенсивность ПОЛ (количество общих SH-групп методом Эллмана, количества малонового диальдегида (МДА), глутатионпероксидазы IV типа (G-per)). Также анализировали уровень транскрипционного фактора p53 и каспазы-3 гетерогенным иммуноферментным анализом. Значения показателей пересчитывали на количество белка, который определяли по методу Bradford. В качестве контроля использовались клетки, инкубируемые с чистой питательной средой. Каждый анализ повторялся трижды.

Результаты и их обсуждение. IC_{50} для НЧЗ с фукозой, лактозой и галактозой после 2- и 8-ч инкубации по отношению к опухолевым клеткам составила соответственно 582 ± 29 и 336 ± 36 мкг/мл, 769 ± 50 и 515 ± 45 мкг/мл, 467 ± 299 и 299 ± 28 мкг/мл. В отношении дифференцированных клеток IC50 для всех типов НЧЗ была выше, чем для опухолевых клеток при 2- и 8-ч инкубации: для частиц с фукозой — 530 ± 3 (p = 0,037) и 410 ± 15 (p = 0,002) мкг/мл; для частиц с лактозой — 831 ± 7 (p = 0,019) и 639 ± 14 (p = 0,015) мкг/мл; для частиц с галактозой — 511 ± 21 (p = 0,018) и 376 ± 36 (p = 0,007) мкг/мл.

При 24-часовой инкубации клеток с НЧЗ, поверхность которых модифицирована фукозой, IC_{50} по отношению к опухолевой и дифференцированной их разновидностям не отличалась (p > 0,05). В случае остальных НЧЗ IC_{50} по отношению к опухолевым клеткам превосходила данный параметр для дифференцированных клеток. В связи с этим оценку механизмов противоопухолевой активности НЧЗ проводили только при 2- и 8-ч инкубации.

Оценка интенсивности ПОЛ опухолевых клеток показала, что уровень SH-групп в лизате клеток снижался в 35,73 раза (p = 0,008), в 11,91 раза (p = 0,005) и в 20,56 раза (p = 0,006) при 2 ч инкубации с частицами с фукозой, лактозой и галактозой соответственно. При 8 ч инкубации данный показатель снижался в 6,14 раза (p = 0,007), в 5,61 раза (p = 0,004) и в 20,78 раза (p = 0,008) соответственно. Возрастание уровня МДА зарегистрировано только при инкубации опухолевых клеток с НЧЗ с фукозой: через 2 ч показатель возрастал в 1,42 раза (p = 0,099), через 8 ч — в 1,58 (p = 0,048). Все НЧЗ не изменяли количество фермента G-per, однако увеличивали уровень проапоптотического транскрипционного фактора p53 в клеточном лизате при 8 ч инкубации: в 2,56 раза (p = 0,021), в 2,26 раза (p = 0,057) и в 2,16 раза (p = 0,078) для частиц с фукозой, лактозой и галактозой. При этом уровень каспазы-3 — фермента, являющегося ключевым звеном апоптотического процесса, не изменялся (p > 0,05).

Выводы. Выявлена цитотоксичность НЧЗ с поверхностью, покрытой фукозой, лактозой и галактозой, по отношению к культуре клеток аденокарциномы ободочной кишки человека, которая реализуется за счет активации ПОЛ (частицы с фукозой) или путем инициации одного из путей запрограммированной клеточной гибели через активацию транскрипционного фактора p53.

Работа поддержана стипендией Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам (Конкурс СП-2022) (приказ Минобрнауки России от 20.01.2022 № 38).

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-157a

Влияние производных диметиламиноэтанола на двигательную и исследовательскую активность мышей в тесте «открытое поле»

Чистякова Е. Ю., Лисицкий Д. С., Оковитый С. В.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: elizaveta.chistyakova@pharminnotech.com

Актуальность. Производные диметиламиноэтанола (ДМАЭ) представляют практический интерес как потенциальные соединения с актопротекторной активностью.

Цель. Оценка влияния производных диметиламиноэтанола на двигательную и исследовательскую активность мышей, получавших тренирующие нагрузки, в тесте «открытое поле».

Материалы и методы. Исследование проводили на 120 аутбредных мышах-самцах в возрасте 3 месяцев, массой 20 – 30 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при температуре 18 – 26°C со свободным доступом к воде, пище, при двенадцатичасовом цикле день/ночь.

Мыши были рандомизированы на 12 групп по 10 особей в каждой: интакт-ная группа; контрольная группа, получавшая физиологический раствор (отрицательный контроль); контрольная группа, получавшая этилтиобензими-дазол в дозировке 25 мг/кг (положительный контроль); и группы, получавшие одно из новых производных ДМАЭ с интермедиатами цикла трикарбоновых кислот в дозировке 75 мг/кг: L-малат, альфа-кетоглутарат, сукцинат и фумарат.

Все группы животных получали исследуемые соединения внутрижелудочно за 30 минут до начала тренировочного процесса, либо сразу после него в течение одного месяца (кроме интактной группы и группы положительнго контроля: этилтиобензимидазол, как препарат восстановительного типа вводился после тренировочного процесса). Тренировочный процесс моделировали в формате ежедневного принудительного бега на беговой дорожке Treadmill (TSE Systems, Германия) в течение 1 часа при скорости движения ленты 0,2 м/с при угле наклона ленты 15°на протяжении месяца.

Для оценки двигательной и исследовательской активности использовали методику «открытое поле» (ОП), прибор Open Field (TSE, Германия). Характер и количество движений фиксировал регистратор с помощью ИК-лучей. В течение 2-х минут регистрировали горизонтальные перемещения, стойки, за-глядывания, груминг, общую двигательную активность животных, двигательную активность в центре и на периферии площадки. Показатели регистрировали через 2 и 4 недели после начала эксперимента.

Результаты и их обсуждение. При первом помещении мышей в ОП во всех группах не наблюдалось существенных изменений в двигательной активности животных, а также во времени нахождения в центре площадки по сравнению с периферией, то есть препараты не оказывают влияния на компонент тревожности животных.

При повторном помещении животных в открытое поле через 2 недели наблюдалось снижение двигательной и исследовательской активности. Изменения в поведении животных свидетельствуют о проявлении феномена «неассоциативного обучения» и носят физиологический характер.

Уровень дефекаций и груминга не менялся во всех экспериментальных группах, как при первом, так и при повторном помещении животных в открытое поле. Таким образом, это ещё

раз подтверждает, что препараты не влияют на уровень тревожности животных и вегетативную нервную систему.

При проведении двухфакторного анализа данных открытого поля показано, что тренировочный процесс и/или введение препаратов в режиме «до» или «после тренировки» не оказывает влияния на его показатели, такие как горизонтальные перемещения, стойки, заглядывания и общую двигательную активность.

Выводы. Исследуемые препараты не оказывают влияния на двигательную и поисково-исследовательскую активность, а также не влияют на общий уровень тревожности животных. Учитывая наличие ранее выявленного актопро-текторного действия и отсутствие психостимулирующего и анксиогенного эффектов, новые соединения ДМАЭ являются перспективными для дальнейшего изучения.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-158

Пептидные антагонисты орексина и грелина как перспективные средства лечения болезней зависимости

Шабанов П. Д., Лебедев А. А.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

В настоящее время химические (алкогольная, наркотическая) и нехимические (игровая зависимость, включая компьютерную, пищевая, или компульсивное переедание) формы зависимостей получает все более широкое распространение в мире, что побуждает исследователей более детально изучать механизмы их возникновения и способы фармакологической коррекции. Традиционно мишенями для создания антиалкогольных и антинаркотических средств рассматривались нейромедиаторные системы мозга (норадреналина, серотонина, дофамина, глутамата, ГАМК). В последнее десятилетие в этом отношении сделан крен в сторону изучения нейромодуляторных пептидных систем: кортиколиберина (CRF), нейрокининов (субстанция Р и аналоги), орексинов (гипокретинов), грелинов, кисспептинов и др. В ФГБНУ «ИЭМ» методами генноинженерных технологий созданы пептидные соединения, обладающие свойствами антагонистов рецепторов орексина 1-го типа (OX-GPCR1) и грелина (GHSR1a), которые в эксперименте проявили высокую антиалкогольную активность (анторекс) и способность подавлять нехимические формы зависимости (агрелакс). Нейропептиды гипоталамуса орексины А и В (гипокретины) синтезируются в латеральном гипоталамусе, недалеко от зон удовольствия (награды) и насыщения. Это определяет их непосредственное участие в механизмах подкрепления и пищевом поведении. Из гипоталамуса эти пептиды транспортируются в различные отделы ЦНС, где регулируют ряд физиологических функций, таких как цикл сон-бодрствование, пищевое поведение, системы подкрепления (награды) и стресса. Гипокретины участвуют в формировании аддиктивных форм поведения, в первую очередь, обусловленного активацией системы положительного подкрепления. В работах нашей лаборатории было доказано участие этих пептидных систем в механизмах алкогольной и наркотической зависимости, определенная роль их установлена и в отношении пищевой и игровой аддикции. Грелины представлены тремя пептидами: ацетилированным грелином, который синтезируется в желудке и тонкой кишке, дезацилгрелином, рассматриваемым как транспортная форма пептида, и обестатином. Все три пептида связываются со специфическими (GHSR1a) и неспецифическими (CRFR1 и CRFR2) рецепторами в головном мозге. Антагонисты рецепторов GHSR1a грелина ([D-Lys3]GHRP, агрелакс) проявляют антинаркотическую активность и в настоящее время могут рассматриваться в качестве перспективных кандидатных молекул для лечения игровой и пищевой зависимости. Фармакологическая характеристика основных соединений данной направленности (анторекс, агрелакс) будет рассмотрена в докладе.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-158a

Изучение влияния лигандов Sigma1R на фармакологические эффекты, опосредуемые ГАМК$_A$-рецепторами

Шангин С. В., Литвинова С. А., Вахитова Ю. В., Середенин С. Б.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: stas19982010@gmail.com

Актуальность. Ионотропные ГАМК$_A$ рецепторы — основные тормозные рецепторы ЦНС, эндогенным лигандом для которых является ГАМК. Нарушения регуляции ГАМК$_A$-рецепторов являются основой патогенеза тревожных состояний, расстройств сна, эпилепсии и когнитивных дисфункций. Возможностью связываться с рецептором обладают различные эндо- и экзогенные аллостерические модуляторы, регулирующие ГАМК-индуцированные ионные токи, и имеющие специфические сайты связывания на рецепторе. К аллостерическим сайтам ГАМК$_A$ рецепторов относятся бензодиазепиновые, барбитуровые, а также нейростероидные и этаноловые. ГАМК$_A$ рецептор опосредует влияние многих фармакологических препаратов с анксиолитическими, седативными, снотворными, противосудорожными свойствами. Sigma1R является внутриклеточным шапероном, который играет важную роль в модуляции кальциевого гомеостаза, регуляции активности различных ионных каналов и ионотропных мембранных рецепторов. Известно, что соединения с различной химической структурой и фармакологической активностью обладают сродством к Sigma1R, в частности, антидепрессанты, психостимуляторы, нейролептики, противосудорожные средства.

Цель — оценка влияния лигандов Sigma1R на противосудорожное действие диазепама в модели судорог, индуцированных пентилентетразолом (PTZ) и на параметры сна, вызванного пентобарбиталовом, у мышей ICR.

Материалы и методы. В модели судорог, вызванных PTZ, мышам внутрибрюшинно вводили PRE-084 (5,20 мг/кг); BD-1047 (1,10,20 мг/кг) или растворитель, с последующей инъекцией диазепама (1 мг/кг) или его растворителя через 60 минут. Через 30 минут после этого в боковую хвостовую вену вводили PTZ (10 мг/кг, 6 мкл/с). Минимальные дозы PTZ, необходимые для возникновения судорожного припадка, рассматривались как пороговые значения. В ходе данного эксперимента регистрировались клонические подергивания (КП), генерализованные клонические судороги (ГКС) и генерализованные тонические судороги (ГТС). В модели пентобарбиталового сна началом отсчета времени являлось внутрибрюшинное введение BD-1047 (1, 10 мг/кг), PRE-084 (1, 5 мг/кг) или их растворителя. Пентобарбитал (50 мг/кг) вводили внутрибрюшинно через 60 минут после первого введения. Время засыпания (ВЗ) регистрировали по исчезновению рефлекса выпрямления, время сна (ВС) фиксировалось с момента засыпания до момента возвращения рефлекса выпрямления. Данные были проанализированы с использованием однофакторного ANOVA с последующим тестом Даннетта.

Результаты и их обсуждение. Введение BD-1047 и PRE-084 не влияло на судороги, вызванные PTZ, у животных контрольной группы. Предварительное введение мышам BD-1047 в дозе 20 мг/кг ослабляло противосудорожное действие диазепама, что оценивалось по снижению порога регистрируемых параметров ($p < 0{,}0001$ для КП; $p = 0{,}0057$ для ГКС; $p = 0{,}0068$ для ГТС). Введение животным PRE-084 и диазепама значительно усиливало противосудорожный эффект диазепама. В модели пентобарбиталового сна BD-1047 в дозе 1 мг/кг препятствовал гипнотическому действию пентобарбитала, статистически значимо увеличивая ВЗ и снижая ВС. PRE-084 в дозе 1 мг/кг усиливал эффекты пентобарбитала, статистически значимо увеличивая ВС, но, не изменяя ВЗ. При увеличении дозы PRE-084 до 5 мг/кг выявлено статистически значимое снижение ВЗ и увеличение ВС.

Выводы. Полученные данные указывают на то, что селективный антагонист Sigma1R BD-1047 в высоких дозах препятствует противосудорожному действию диазепама, в то время как селективный агонист Sigma1R PRE-084 в дозах 5 и 20 мг/кг усиливает противосудорожное действие диазепама в модели PTZ-индуцированных судорог у мышей. Полученные результаты на модели пентобарбиталового сна свидетельствуют о разнонаправленном влиянии антагонистов и агонистов Sigma1R на гипнотические свойства пентобарбитала.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-159

Исследование цитидин-5-дифософхолина при ишемии головного мозга

Шапкин А. Г.[1,2], Суфианова Г. З.[1,2], Хлёсткина М. С.[1,2], Аргунова Г. А.[1], Ищенко Т. В.[1,2], Хохлявин Р. Л.[1], Шелягин И. С.[1,2]

[1] *ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, кафедра фармакологии, г. Тюмень, e-mail: eeglab@yandex.ru*
[2] *ФГБУ Федеральный центр нейрохирургии Минздрава России, г. Тюмень*

Актуальность. В настоящее время механизмы нейропротекторного действия цитидин-5-дифосфохолина (ЦДФ-холин, цитиколин) остаются неизвестными, так как его защитный эффект, особенно при профилактическом назначении, нельзя однозначно объяснить влиянием на биосинтез фосфолипидов и участием холина в нейрохимических процессах. Учитывая особенности фармакокинетики ЦДФ-холина, можно предположить, что часть его эффектов связана со стимуляцией P2Y рецепторов.

Цель исследования. Выявить особенности нейропротекторного действия ЦДФ-холина при моделировании ишемии головного мозга в эксперименте и определить потенциальные рецепторные механизмы действия данного препарата. Провести сравнительное исследование профилактического и лечебного назначения ЦДФ-холина в клинической практике, а также изучить его влияние на процессы свертывания крови и фибринолиза.

Материалы и методы. В эксперименте для оценки нейропротекторного профилактического действия ЦДФ-холина при фокальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс (n = 51) использовали неврологические шкалы, определяли концентрацию нейроспецифических белков плазмы крови и гистопатологические изменения, регистрировали спонтанную и вызванную биоэлектрическую активность; на модели глобальной странгуляционной ишемии головного мозга у мышей (n = 83) оценивали продолжительность гаспинга, изменения ЭЭГ и локальный мозговой кровоток. Клиническая часть исследования проведена путем ретроспективного анализа историй болезни 53 пациентов с опухолями основания черепа, проходивших лечение и обследование в ФЦН (г. Тюмень). Изучение влияния ЦДФ-холина на процессы свертывания крови и фибринолиза проведено на 12 пациентах. Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрического Т-критерия Уилкоксона.

Результаты и обсуждение. В эксперименте установлено, что ЦДФ-холин при профилактическом введении обладает выраженной нейропротекторной активностью, что проявляется значительно меньшим неврологическим дефицитом, летальностью, менее значительным увеличением концентрации нейроспецифических белков плазмы крови, а также меньшими электрофизиологическими нарушениями в сравнении с контрольной группой. Максимальный нейропротекторный эффект ЦДФ-холина наблюдался при его введении за 60 минут до моделирования ишемии и полностью предупреждался предварительным введением селективного антагониста P2Y6 рецепторов MRS2578. При анализе основных клинических исходов и КТ морфометрии объема послеоперационной ишемии было продемонстрировано, что профилактическое назначение ЦДФ-холина сопровождалось уменьшением выраженности и распространенности ишемического отека в послеоперационном периоде, уменьшением частоты летальных исходов и более лучшими клиническими исходами. При назначении ЦДФ-холина по данным ТЭГ наблюдалась тенденция к снижению агрегации тромбоцитов и замедлению процессов фибринолиза.

Выводы. ЦДФ-холин является эффективным лекарственным препаратом для профилактики ишемических повреждений ЦНС. Нейропротекторный эффект ЦДФ-холина может быть связан с активацией его метаболитами P2Y6 рецепторов на мембранах нервных клеток. Дальнейшее изучение рецепторных механизмов фармакологических эффектов является перспективным для понимания механизмов активности данного препарата в клинической практике для предупреждения ишемических нарушений и лечения нейродегенеративных заболеваний.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-159a

Роль исследования влияния на функции митохондрий при первичном скрининге потенциальных лекарственных препаратов

Шевцова Е. Ф., Веселов И. М., Виноградова Д. В., Бачурин С. О.

Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ИФАВ РАН), e-mail: e.f.shevtsova@gmail.com

В последнее время при поиске новых лекарственных препаратов и *in vitro* оценке их потенциальной токсичности всё большее внимание уделяется митохондриям и связанным с ними клеточным процессам. Митохондрии играют ключевую роль в обеспечении клетки энергией, в регуляции метаболизма, продукции свободных радикалов, кальциевого гомеостаза, в процессах клеточной гибели. Поэтому использование митохондрий как мишени при скрининговых исследованиях потенциальных лекарственных препаратов и выбор стратегии этого исследования представляется актуальной задачей.

Прежде всего, в последние годы именно нарушение функций митохондрий было определено как один из ведущих факторов, ответственных за токсичность, приводящую к снятию с рынка некоторых лекарств. В частности, именно с ингибированием митохондриального дыхания связана мышечная токсичность гиполипидемического препарата церивастатина, гепатотоксичность антидиабетического и противовоспалительного препарата троглитазона, антипаркинсонического препарата толкапона и атипичного антидепрессанта нефазодона. С митохондриальной токсичностью также связаны и такие патологические синдромы лекарственной токсичности как миопатия сердца, рабдомиелоз, периферическая невропатия, невропатия зрительного нерва и стеатоз печени. Эти факты подтверждают необходимость и целесообразность оценки влияния *in vitro* митохондриальной токсичности уже на ранних этапах разработки лекарств.

С другой стороны, нарушения митохондриальных функций в мозге наблюдается уже на продромальных стадиях нейродегенеративных заболеваний до появления основных симптомов, к тому же ключевая роль индукции открытия пор митохондриальной проницаемости (пМП) в клеточной гибели определяет важность поиска ингибиторов этого процесса как потенциальных нейропротекторных препаратов. В этой связи использование митохондрий как мишени для создания нового поколения лекарственных средств, способных оказывать нейропротекторное действие, а также выступать в качестве когнитивных и метаболических стимуляторов, представляет особый научный интерес и может иметь большое практическое значение.

Эта мишень была включена в панель тестов первичного скрининга для поиска мультитаргетных препаратов в ряду новых бифармакофорных препаратов. Панель тестов первичного скрининга включала также мишени для компенсаторной стимуляции когнитивных функций (ацетил- и бутирилхолинэстеразы, NMDA-подтип глутаматных рецепторов) и мишени «болезнь-модифицирующего» действия (стабилизация микротрубочек как компенсация таупатии). В результате поиска были выявлены соединения-лидеры, нейропротекторная активность которых была верифицирована в экспериментах на клеточных и *in vivo* моделях нейродегенеративных заболеваний. Наиболее перспективными представляются представители индол-содержащих адамантанов. Для них показан уникальный механизм двойственного влияния на кальций-буферную систему митохондрий, заключающийся в снижении захвата кальция митохондриями при его низких физиологических концентрациях и увеличении кальциевой ёмкости митохондрий. Валидация нейропротекторного эффекта соединений-лидеров этого класса по результатам митохондриальных тестов на *in vitro* и *in vivo* моделях нейродегенерации показала их перспективность для дальнейшего развития как лекарственных препаратов.

Также будут представлены данные по поиску митопротекторов в ряду оксиндолов как препаратов для лечения диабета, болезни Альцгеймера и глаукомы.

Работа поддержана грантом № 075-15-2020-777 в виде государственной субсидии из средств Федерального бюджета Российской Федерации в соответствии с пунктом 4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-160

Фармакологические эффекты эндотелиопротективной терапии ресвератролом в модели постменопаузального остеопороза

Шевченко О. А., Должиков А. А.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, e-mail: shevchenko_olga@bsu.edu.ru

Актуальность. Остеопороз (ОП), получивший из-за многолетних тенденций своих эпидемиологических характеристик название «безмолвной эпидемии», является во всем мире предметом пристального внимания не только травматологов-ортопедов, имеющих дело с последствиями заболевания, но и специалистов, занимающихся профилактикой и ранним лечением метаболических поражений костей — терапевтов общего профиля и эндокринологов. В связи с этим осуществляются поиски путей ранней коррекции костных изменений на основе известных механизмов их развития. К ним можно отнести эндотелиальные повреждения, так как доказаны взаимосвязь состояния костной микроциркуляции и костного ремоделирования, и известна зависимость эндотелиальных функций от влияния эстрогенов как при атерогенезе, так и других метаболических нарушениях. С учетом того, что гипоэстрогения-индуцированный постменопаузальный остеопороз является ведущим у женщин старших возрастных групп актуальность представляют экспериментально-фармакологические исследования эффектов препаратов доказанной эндотелиопротективной активностью как при изолированном применении, так и в комбинации со стандартными остеопротекторами, применяемыми при лечении ОП.

Цель. Экспериментально-фармакологическая оценка эффектов растительного полифенола — ресвератрола при гипоэстрогения-индуцированном остеопорозе.

Материал и методы. Исследование выполнено на 25 6-месячных белых крысах-самках Wistar, составивших три группы: 1) контрольные ложно-оперированные (5); 2) с экспериментальным ОП (10); 3) с экспериментальным ОП и терапией ресвератролом (10). Доказательную базу результатов исследования формировали на основе результатов гистологического исследования проксимальных эпифизов бедренных костей, выбрав их в качестве объекта оценки как наиболее проблемную структуру скелета в рамках медицинских и социально-экономических опросов проблемы профилактики, лечения низкоэнергетических переломов и реабилитации после них. Исследуемые участки бедренных костей, включавшие головку и шейку, исследованы стандартными гистологическими методами с окраской гематоксилином и эозином и по Маллори. Обзорное исследование и компьютерная морфометрия выполнены с использованием системы сканирования микропрепаратов Hamamatsu с аналитическим модулем NDP. View 2, программными средствами которого производили морфометрию со стандартной статистической обработкой с оценкой отличий по критерию *t* Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение. В результате исследования выявлены микроструктурные изменения в головке и шейке бедренных костей, которые специфичны для ОП у человека: остеорезобтивные изменения с проявлениями повышения остеокластической активности, дегенеративные изменения костного матрикса, микропереломы. Качественные признаки подтверждены морфометрическими результатами в виде достоверного ($p < 0{,}05$) истончения костных балок. Терапия ресвератролом купировала развитие остеопоротических изменений и, более того, наблюдались гистологические проявления регенерационного остеогенеза, проявившиеся и в морфометрических данных — небольшом (63,0 + 1,4 мкм против 57,4 + 1,9 мкм в контроле), но достоверном увеличении средней толщины костных балок.

Выводы. Вызываемая двусторонней овариоэктомией эстрогеновая депривация адекватно воспроизводит картину постменопаузального остеопороза. Терапия ресвератролом тормозит данные остеопоротические изменения и способствует развитию регенерационного остеогенеза.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-160a

Особенности действия афобазола на тревожные реакции, обусловленные диклофенаком, у мышей самцов BALB/c

Шимширт А. А., Калинина Т. С.

ФБГНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: spring05-79@yandex.ru

Актуальность. Воспаление является одним из важных патогенетических звеньев реакции организма на стресс и развития аффективных расстройств. Ранее полученные клинические данные о способности индометацина вызывать психотические реакции (Clunie, et al., 2003), а также особенности его взаимодействия с анксиолитиками в поведенческих тестах на грызунах (Шимширт А. А. и соавт., 2012) были рассмотрены с позиции селективности ингибирующего действия индометацина на фермент метаболизма прогестерона 3α-гидроксистероидную оксидоредуктазу. Вместе с тем индометацин известен как нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) с механизмом неизбирательного ингибирования изоформ циклооксигеназы (ЦОГ)-1,2 и синтеза простагландинов. Участие системы ЦОГ в развитии тревожных реакций, а также роль неселективного ингибитора ЦОГ-1,2 диклофенака в метаболизме нейростероидов в настоящее время не изучены.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния диклофенака и его комбинации с афобазолом на тревожные реакции у грызунов.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на мышах самцах BALB/c массой 20 – 25 г. Тревожные реакции животных оценивали в тесте «открытое поле» с учётом перераспределения горизонтальной двигательной активности в центре и на периферии установки (индекс тревожности) и общей активности (коэффициента ориентировочно-исследовательской реакции (Коир)), определяемой по сумме горизонтальной, вертикальной двигательных активностей и числа исследованных норок в полу установки. Афобазол (1 мг/кг, однократно, внутрибрюшинно) вводили за 40 мин, диклофенак (10 мг/кг, однократно, внутрибрюшинно) — за 40 или 120 мин до поведенческого теста.

Результаты и их обсуждение. Через 40 мин после введения диклофенака наблюдалось уменьшение двигательной активности животных в центральной части установки без значимых изменений других регистрируемых параметров, что указывало на его селективное анксиогенное действие. Через 120 мин диклофенак не только подавлял центральную локомоцию, но и общую активность, что приводило к двукратному уменьшению Коир по сравнению как с мышами контрольной группы, получавшими физиологический раствор, так и с группой животных, тестируемых через 40 мин после инъекции диклофенака. Афобазол полностью восстанавливал центральную активность животных, сниженную диклофенаком через 40 мин после введения НПВС. При регистрации поведения через 120 мин после введения диклофенака афобазол не влиял на поведение, нарушенное НПВС. В литературе эффекты совместного применения НПВС (диклофенака и др.) и анксиолитиков (диазепама) описаны лишь в единичных экспериментальных исследованиях. В работе Almaghour и соавт. (2010) было показано, что неселективные и селективные ингибиторы ЦОГ-1 существенно снижают седативные эффекты (на 65 – 70 %) диазепама у мышей Swiss Albino и крыс Wistar. Помимо влияния на ЦОГ-1,2, диклофенак ингибирует рецепторы активации пролиферации пироксисом типа γ (PPARγ). В экспериментах на seipin-nKo нокаутированных мышах было показано, что отсутствие PPARγ приводит к усилению тревожных реакций. Можно предположить, что различия в эффективности афобазола при комбинированном введении с диклофенаком в различные временные интервалы обусловлены поэтапным включением разных звеньев плейотропного механизма действия этого НПВС, что требует дальнейшего анализа.

Выводы. Фармакодинамика диклофенака характеризуется усилением его психотропных эффектов у мышей самцов BALB/c в тесте «открытое поле» в зависимости от интервала времени после его однократного применения. Афобазол полностью ингибирует усиление тревожных реакций, обусловленных действием диклофенака.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-161

Влияние фармацевтической композиции HAEE-Zn-HSA на пространственное обучение и память у трансгенных мышей P301S Tau

Шмигерова В. С., Степенко Ю. В., Покровская Т. Г.

ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», Белгород, e-mail: belyaeva_v@bsu.edu.ru

Актуальность. Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей потерей памяти и снижением когнитивных способностей, которое было связано с накоплением в головном мозге внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, образованных гиперфосфорилированным тау-белком, и внеклеточных старческих бляшек, образованных β-амилоидными пептидами.

Цель. Оценить влияние фармацевтической композиции HAEE-Zn-HSA на пространственное обучение и память у трансгенных мышей P301S Tau.

Материалы и методы. Исследование было проведено на 40 самцах линии трансгенных гомозиготных тау-мышей, 20 самцах дикого типа C57Bl/6J (группа контроля). Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» При работе соблюдались требования Закона РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 24.06.1998 года. Все мыши в течение эксперимента содержались в стандартных условиях вивария, находились при естественном освещении со свободным доступом к пище и воде.

Оценивали пространственное обучение и память (Водный лабиринт Морриса (ВЛМ), круглый резервуар диаметром 152 см, высота 60 см был заполнен водой 23 ± 1°C на глубину 40 см. Мышей обучали четырем испытаниям в день в течение 7 дней подряд. Мышам разрешали искать платформу в течение 60 секунд. Если мыши не находили платформу, то их направляли вручную и разрешали оставаться на ней в течение 15 секунд до следующего испытания. После испытаний мышей высушили и поместили обратно в клетку. После последнего тренировочного дня (день 7) было проведено исследование с использованием пространственного зонда. Платформу убрали, и мышам позволили плавать в течение 60 секунд. Все испытания регистрировались компьютерной системой слежения, которая анализировала расстояние, пройденное мышами, задержку, необходимую для достижения платформы, и скорость плавания с использованием программного обеспечения). Тестирование проводили 3 группах животных (1) мыши P301S получавшие фармацевтическую композицию HAEE-Zn-HSA; (2) мыши P301S получавшие NaCl l0,9 % (солюбилизатор); (3) мыши линии C57Bl/6J получавшие NaCl l0,9 % (солюбилизатор). Исследование проводилось на мышах одного возраста (3 месяца).

Результаты и их обсуждение. Полученные данные указывают, на то что, трансгенным мышам P301S (2) получавшим NaCl l0,9 % (солюбилизатор) потребовалось вдвое больше времени, чем мышам трансгенным мышам P301S (1) получавшим фармацевтическую композицию HAEE-Zn-HSA C57Bl/6J (3) получавшие NaCl l0,9 % (солюбилизатор), чтобы найти виртуальную платформу в ВЛМ (P301S (2) 39 ± 20с; P301S (1) 21 ± 23с; C57Bl/6J 20 ± 21с; $p = 3{,}4 \cdot 10^{-4}$) и выявили более низкую частоту пересечения области платформы (P301S (2) в 1,5 ± 1,2 раза, P301S (1) 3,4 ± 2,5 раза; C57Bl/6J 3,3 ± 2,3 раза; $p = 0{,}010$). Скорость плавания мышей C57Bl/6J и P301S (1) была значительно выше по сравнению с мышами P301S (2) (21 ± 2 см/с; 17 ± 3 см/с против 14 ± 3 см/с, $p = 4{,}8 \cdot 10^{-8}$). Значительно большее пройденное расстояние у мышей P301S (2) по сравнению P301S (1) и C57Bl/6J (544 ± 268 см, против 409 ± 418 см 404 ± 414 см, $p = 0.019$) подтвердил дефицит пространственной памяти, независимый от начинающихся проблем с опорно-двигательным аппаратом.

Выводы. Таким образом фармацевтическую композицию HAEE-Zn-HSA можно рассматривать для лечения нейродегенеративных процессов, связанных с агрегацией белка тау.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-161a

Биостатистический анализ и моделирование при направленном поиске фармакологических корректоров тератогенеза

Шредер О. В.[1,3], Таубэ А. А.[2], Мокрова Е. Д.[1], Забродина В. В.[1]

[1]*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва*
[2]*ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, Санкт-Петербург*
[3]*ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва, e-mail: olga_shreder@List.ru*

Актуальность. Внедрение математических инструментов прогноза безопасности и эффективности лекарственных средств (ЛС) является актуальной задачей в структуре жизненного цикла препаратов, включая этап их доклинической разработки. Актуальность предлагаемой схемы «предиктор-корректор» на доклиническом этапе исследования (ДКИ) обусловлена в частности необходимостью повышения точности и надежности оценок фармакологических эффектов, наблюдаемых у экспериментальных животных для получения весомых доказательств (WoE) безопасности и эффективности ЛС в перспективе их будущего клинического применения при осложненной беременности и высокой вероятности возникновения пороков развития у плода.

Цель. Разработка предикторов, объективно выражающих тератогенные риски у крыс для целевого поиска корректоров аномалий развития среди лекарственных средств.

Материалы и методы. В исследовании использованы информационно-аналитический, экспериментальные и статистические методы, отечественные и зарубежные научные источники, содержащие описание принципов и методов доказательной медицины, в частности, Байесовской статистики и прогностических методов исследования [ГОСТ Р 56701–2015, ГОСТ 15467–79, Good, I. J. Weight of Evidence: A Brief Survey. 1985.]. Материалами послужили сводные данные ДКИ антитератогенных эффектов афобазола на фоне гено- и эмбриотоксического действия экспериментальных тератогенов: гипоксии, табачного дыма, гипергликемии, циклофосфамида и пренатальной алкоголизации крыс.

Результаты и их обсуждение. Разработаны и адаптированы для доклинической оценки математические подходы к подтверждению статистической достоверности и прогностической значимости результатов исследований корригирующих свойств афобазола, применяемого на фоне действия экспериментальных тератогенов. Оценка результатов исследования может быть сведена к подсчету присутствия или отсутствия показателей эмбриотоксичности у крыс. То есть, на основе определения числа «отрицательных» и «положительных» событий, зарегистрированных на разных уровнях гомеостатической модели крыс после воздействия тератогенного фактора и/или исследуемого фармкорректора, с последующим расчетом коэффициента весомости доказательств (WoE = ln (% положительных событий / % отрицательных событий)) и определения информационной ценности (IV) данных по сравнению с контрольными значениями. В зависимости от объема оцениваемых данных, коэффициент WoE может применяться как для определения весомости доказательств отдельных показателей, так и совокупности показателей отдельных тестов или целой батареи тестов, оцениваемых в исследованиях общетоксического действия, репродуктивной токсичности, генотоксичности и других исследований, характеризующих состояние жизненно важных органов при оценке безопасности ЛС.

Выводы. Разработаны математические подходы для подтверждения статистической достоверности и прогностической значимости результатов доклинической оценки антигенотоксических и антитератогенных эффектов ЛС, на основе алгоритмов байесовской статистики и сводных данных исследования препарата афобазол; критерии в виде коэффициентов весомости доказательств (WoE) и информационной ценности (IV) на этапе ДКИ безопасности применимы для оценки эмбриотоксических эффектов средовых факторов и антитератогенных свойств ЛС в программе поиска фармакологических корректоров тератогенеза; методика может применяться для доклинической оценки лекарственных препаратов, разрабатываемых непосредственно для беременных женщин и детей.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-162

Клиническая эффективность ривароксабана в лечении пациентов с COVID-19

Шугаева К. Я., Магомедова З. Ш.

Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Махачкала, e-mail: carina.shugaeva@yandex.ru

Актуальность. Уже несколько лет, как мы столкнулись с новым вирусом, который унес жизни огромного количества людей, а с отдаленными последствиями, у многих переболевших, мы боремся до сих пор. Медики всего мира вносили корректировки в лечение пациентов с COVID-19. Несмотря на то, что он относится к респираторным заболеваниям, уже научно доказано, что новая коронавирусная инфекция способна вызывать осложнения со стороны многих органов и систем. Вначале возникновения пандемии стандартное лечение респираторной инфекции не всегда было эффективным. В результате обследования пациентов было выявлено наличие тромбозов в сосудах легких, что привело к изменению подхода к лечению этих пациентов. Механизм развития тромбоза при COVID-19 связан с возникновением воспалительного ответа, приводящего к нарушению функции эндотелия. В лечении эффективно используются антикоагулянты, однако мнения врачей разных стран, относительно выбора препарата, дозировки и продолжительности терапии, не всегда совпадают. После полученного опыта лечения пациентов с COVID-19 уже многие лечащие врачи отмечали, что стандартные профилактические дозы оказались недостаточными для борьбы с тромбозом. Разработка прямых пероральных антикоагулянтов обеспечила более высокий уровень безопасности с большей эффективностью, требующей менее частого контроля дозы. К ним относятся два класса препаратов, а именно прямые ингибиторы тромбина, такие как Дабигатран, и прямые ингибиторы фактора Ха, такие как апиксабан, эдоксабан и ривароксабан.

Цель. Оценка эффективности применения антикоагулянтов в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией, как влияние на патогенез заболевания и предупреждение развития осложнений.

Материалы и методы. Для наблюдения за эффективностью антикоагулянтной терапии были выбраны 50 пациентов с диагнозом: Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная) среднетяжелая форма, внебольничная двусторонняя пневмония. Ривароксабан был назначен в лечебной дозировке 15 мг 1 раз в день (вечером после еды) в течение 3 недель. Результаты оценивались по лабораторным данным: контроль D-димера и показателей коагулограммы.

Результаты и их обсуждение. У данной группы пациентов отмечалась положительная динамика, в виде нормализации концентрации D-димера в крови и показателей коагулограммы, как эффективные маркеры профилактики тромбозов. D-димер является достаточно информативным показателем тромбообразования, поскольку механизм его выработки запускается одновременно с процессом образования тромба. На фоне проводимой терапии необходимо отметить отсутствие осложнений и побочных эффектов, и рекомендовать данный антикоагулянт для длительного приема. Также пациенты отмечали удобство в применении данного препарата (1 раз в день), что снижает риск пропуска очередной дозы. Из минусов ривароксабана можно только указать его высокую стоимость и финансовые расходы при длительном применении.

Выводы. Подводя итоги наблюдения можно отметить, что включение антикоагулянтной терапии в схему лечения пациентов с COVID-19 является важной и необходимой составляющей и улучшает прогноз исхода заболевания. Ривароксабан — это эффективный антикоагулянт, который в стандартной лечебной дозировке, может помочь лечащим врачам предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-162a

Оценка эффективности фармакологической коррекции постконтрастного острого повреждения почек у модельных мышей деалкоголизированными винами Черноземья с высоким содержанием резвератрола

Щеблыкина О. В.[1], Костина Д. А.[1], Покровский М. В.[1], Стоянова Н. Г.[1], Автина Т. В.[1], Кондрашов М. М.[2]

[1]*ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород, e-mail: sheolvi31@gmail.com*
[2]*ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Курск*

Актуальность. Постконтрастное острое повреждение почек (ПК-ОПП) представляет тяжелое осложнение, связанное с использованием йодсодержащих контрастных средств. Так как вино, помимо резвератрола, содержит ряд других полифенольных соединений, включая антоцианозиды, катехины, проантоцианидины, стильбены и другие, обладающие эндотелиопротективными и антиоксидантными свойствами, а также воду, энотерапия может рассматриваться как одна из стратегий предупреждения постконтрастного острого повреждения почек.

Цель. Оценить эффективность фармакологической коррекции постконтрастного острого повреждения почек у модельных мышей деалкоголизированными винами Черноземья с высоким содержанием резвератрола.

Материалы и методы. В качестве фармакологических агентов были использованы образцы деалкоголизированных красных сухих вин из сортов винограда «Денисовский» и «Рубин Голодриги», проходящих сортоиспытания на базе Ботанического сада НИУ «БелГУ» в рамках проекта «Разработка генетических технологий в растениеводстве хозяйственно-ценных культур на примере Vitis vinifera». Доклиническое исследование выполнено на 36 самцах модельных мышей. Все животные были разделены на 3 группы: группа интактных животных, группа с моделированием ПК-ОПП (последовательным введением диклофенака, N-нитро-L-аргинин метилового эфира и йопромида) и группа с моделированием ПК-ОПП и предварительным внутрижелудочным введением деалголизированного вина с высоким содержанием резвератрола в объеме 0,3 мл. Через 48 часов после моделирования патологии под наркозом из левого желудочка сердца отбирались образцы крови для последующего анализа концентрации креатинина, мочевины и альбумина с использованием биохимического анализатора. Статистическая обработка произведена с помощью GraphPad Prism 8.

Результаты и их обсуждение. Моделирование постконтрастного острого повреждения почек ПК-ОПП приводило к статистически достоверному росту креатинина и мочевины с 13,5 ± 0,2 мкмоль/л и 8,35 ± 0,1 ммоль/л до 83,5 ± 3,3 мкмоль/л и 52,7 ± 2,3 ммоль/л соответственно. Соотношение мочевина/альбумин, напротив, существенно возрастало с 0,43 ± 0,01 до 3,4 ± 0,07. Также отмечался достаточно высокий уровень летальности (25 %). Предварительное введение мышам купажа деалкоголизированных вин Черноземья приводило к статистически достоверному снижению концентрации креатинина и мочевины до 43,5 ± 1,6 мкмоль/л и 34,5 ± 1,4 ммоль /л соответственно. Об улучшении функционального состояния почек также свидетельствовало снижение соотношения мочевина/альбумин до 1,9 ± 0,03. Также существенно снижалась летальность в указанной группе лабораторных животных (составила 8,3 %).

Выводы. Таким образом, профилактическое использование купажа деалкоголизированных вин Черноземья «Денисовский» и «Рубин Голодриги» с высоким содержанием резвератрола эффективно снижает тяжесть постконтрастного острого повреждения почек у модельных мышей по совокупности функциональных критериев.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-163

Создание клеточных линий для исследования фармакокинетики лекарственных веществ *in vitro*

Щулькин А. В.[1], Ерохина П. Д.[1], Мыльников П. Ю.[1], Котлярова М. С.[2], Гончаренко А. В.[2], Якушева Е. Н.[1]

[1]*ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru*
[2]*Институт биохимии им. А. Н. Баха, г. Москва*

Актуальность. Белки-транспортеры играют важную роль в фармакокинетике лекарственных веществ, принимая участие в их абсорбции, распределении и выведении. Они относятся к двум суперсемействам: SLC-транспортеров и ABC-транспортеров. Для изучения принадлежности веществ к субстратам, а также ингибиторам белков-транспортеров *in vitro* необходимы клеточные линии селективно их гиперэкспрессирующие.

Цель. В представленной работе описана методология создания клеточной линии гиперэкспрессирующей полипептид, транспортирующий органические анионы 1B1 (OATP1B1), относящийся к суперсемейству SLC-транспортеров.

Материалы и методы. Исследование выполнено на линии клеток HEK293. Клетки трансфицировали плазмидой pEGFP-N1-SLCO1B1 с помощью Lipofectamine™ 3000 Reagent. Целевой белок экспрессировался в виде полипептида слияния с зеленым флуоресцентным белком (GFP- green fluorescent protein) на С-конце. Для получения стабильной клеточной линии производили селекцию с использованием G-418 в концентрации 500 мкг/мл. Выжившую и флюоресцирующую часть клонов отбирали методом предельных разведений. Выбранный пул клеток был размножен и использован для дальнейшей характеристики. Экспрессию гена *SLCO1B1*, кодирующего OATP1B1, оценивали методом ПЦР real time, наличие белка подтверждали методом вестерн-блот. Для оценки активности OATP1B1 анализировали проникновение субстрата транспортера аторвастатина (1 мкМ) внутрь клеток. Концентрацию субстрата определяли методом ВЭЖХ-МС/МС.

Результаты и их обсуждение. С помощью ПЦР real time было показано, что экспрессия гена *SLCO1B1*, кодирующего OATP1B1, в клетках HEK293-OATP1B1 более чем в 1000 раз выше, чем в интактных клетках.

Методом вестерн-блот установлено, что исходные клетки линии HEK293 не содержали OATP1B1 (отсутствовали бэнды на мембране), в отличие от образцов клеток линии HEK293-OATP1B1. Бэнд образцов HEK293-OATP1B1 располагался на 30 кДа выше, чем бэнд образцов клеток HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома), которые были использованы в качестве позитивного контроля, что свидетельствует о том, что OATP1B1 синтезировался в виде комплекса с GFP.

На заключительном этапе исследования была оценена активность инфлюксного транспортера OATP1B1 в клетках линии HEK293-OATP1B1. Проникновение аторвастатина — субстрата транспортера внутрь клеток HEK293-OATP1B1 во все сроки эксперимента (5, 15, 30, 45, 60 минут) достоверно превышало проникновение субстрата в интактные клетки HEK293. Ингибитор OATP1B1 рифампицин в концентрации 100 мкМ снижал транспорт аторвастатина в клетки HEK293-OATP1B1 до уровня исходных HEK293.

Выводы. Описана методология создания клеточной линии, селективно гиперэкспрессирующей OATP1B1. Клеточная линия HEK293-OATP1B1 предназначена для тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам данного транспортера.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-163a

Анализ эффектов низкомолекулярного миметика NT-3 на стрептозотоциновой модели диабета

Ягубова С. С., Чернышевская М. А., Островская Р. У.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: syagubova@yandex.ru

Актуальность. Дефицит нейротрофинов играет важную роль в патогенезе диабета. NT-3, подобно NGF и BDNF, участвует в регуляции пролиферации, дифференцировки, миелинизации и сохранении фенотипической стабильности нейронов. Для полноразмерной молекулы характерны неудовлетворительные фармакокинетические свойства, что делает необходимым создание низкомолекулярных миметиков. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова под руководством академика С. Б. Середенина и член-корреспондента РАН Т. А. Гудашевой на основе 4-й петли NT-3 создан димерный дипептидный миметик — ГТС-301, обладающий нейропротекторной активностью. Ранее нами сформулирована концепция, согласно которой сходство нейрохимических механизмов регуляции функций нейронов и β-клеток обуславливает сходство механизмов их защиты.

Целью работы явилось изучение ГТС-301 с точки зрения наличия у него антидиабетического действия.

Материалы и методы. Диабет моделировали на мышах линии C57Bl/6 введением стрептозотоцина (СТЗ) в дозе 110 мг/кг внутрибрюшинно (в/б). Группе Контроль на протяжении 32 дней вводили в/б дистиллированную воду (ДВ) или 1 % раствор Tween 80 в ДВ. Группе Диабет вводили ДВ или раствор Tween 80 в течение 14 дней, на 15-й день — СТЗ, а затем продолжали введение ДВ или раствора Tween 80 в течение 17 дней. ГТС-301 в растворе Tween 80 вводили в дозах 0,1, 0,5 или 5 мг/кг в/б в течение 14 дней до введения и в течение 17 дней после введения СТЗ. Перед и на разные сроки после СТЗ проводили измерение потребления воды и уровня гликемии, а также тестировали реакции мышей на механические стимулы в тесте фон Фрея. На 98 – 99 дни проводили тест распознавания новых объектов (NOR). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали ANOVA (с последующим использованием теста Дункана) и критерий Краскела – Уоллиса (с последующим использованием критерия множественных сравнений). Значение вероятности $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты и их обсуждение. Введение СТЗ вызывало выраженное повышение уровня глюкозы в крови у группы Диабет, которое сохранялось на протяжении всего эксперимента. ГТС-301 в дозе 0,1 мг/кг вызывал значимое снижение гипергликемии, которое начиналось с 19-х суток после введения СТЗ и сохранялось до конца эксперимента (61 день), а в дозе 0,5 мг/кг вызывал значимое снижение гипергликемии уже на 5-е сутки после введения СТЗ. ГТС-301 в дозе 5 мг/кг не снижал уровень гипергликемии. В то время, как в группе Диабет наблюдалась выраженная полидипсия, ГТС-301 ослаблял её выраженность. В группе Диабет с 5 по 15 неделю после введения СТЗ, отмечалось повышение порога механической чувствительности. ГТС-301 в дозах 0,1 или 0,5 мг/кг восстанавливал порог механической чувствительности до значений здоровых животных. В тесте NOR в группе Диабет коэффициент дискриминации (КД) принимал отрицательное значение по сравнению с группой Контроль, что свидетельствует о нарушении памяти. ГТС-301 восстанавливал значения КД для кратковременной памяти до показателей здоровых животных, эффект был более выражен в дозе 0,5 мг/кг. Что касается долговременной памяти, то в группе Диабет отмечалось снижение КД по сравнению со здоровыми животными, а в группе ГТС-301 в дозе 0,5 мг/кг наблюдалась тенденция к восстановлению значений КД.

Выводы. 1. В опытах на мышах в условиях СТЗ-модели диабета ГТС-301 в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг проявляет антигипергликемическую активность.

2. ГТС-301 в тех же дозах восстанавливает порог механической чувствительности в тесте фон Фрея, нарушенный введением СТЗ.

3. В тесте распознавания новых объектов выявлена способность ГТС-301 восстанавливать нарушения памяти, вызванные введением СТЗ.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-164

Лиганды аденозиновых рецепторов: переоценка клинического потенциала, перспективы поиска и фармакологического изучения

Яковлев Д. С.[1,2], Серёгина М. С.[1,2], Науменко Л. В.[1], Таран А. С.[1,2], Сиротенко В. С.[1], Мальцев Д. В.[1,2], Скрипка М. О.[3], Спасов А. А.[1,2]

[1]*ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград, e-mail: post@volgmed.ru*
[2]*ГБУ Волгоградский медицинский научный центр, г. Волгоград, e-mail: vmnc@volganet.ru*
[3]*ФГАОУ ВО ВолГУ, г. Волгоград, e-mail: bot@volsu.ru*

Актуальность. Аденозиновые рецепторы являются отправной точкой-мишенью для разработки новых фармакологических методов терапии различных заболеваний. Активация аденозиновых А1-рецепторов снижает частоту сердечных сокращений, уменьшает развитие гипоксии миокарда. Роль аденозина в ЦНС включает модуляцию обучения и памяти, включая долгосрочную потенциацию и долгосрочную депрессию. Активация А1-рецепторов способна опосредовать снижение сопротивление оттоку внутриглазной жидкости, что приводит к снижению внутриглазного давления. При стимуляции А2а-рецепторов наблюдается функциональный антагонизм с P2Y- и P2X-зависимой стимуляцией тромбоцитарной агрегации, что представляет практический интерес в области поиска и разработки новых антиагрегантных препаратов, не имеющих в настоящее время аналогов.

Поиск лигандов аденозиновых рецепторов является актуальной задачей современной фармакологии.

Цель. Поиск лигандов А1 и А2а-аденозиновых рецепторов, предварительная оценка их безопасности и фармакодинамических свойств.

Материалы и методы. Активность соединений исследовали с применением тест-системы А1-зависимого изменения ритма изолированных предсердий мыши, с исключением ложноположительных данных с помощью селективного А1 антагониста DPCPX (Биоорганическая химия. — 2022. — Т. 48, № 4. — С. 479 – 485.); А2а-активность исследовали с применением гиперэкспрессора А2а-рецепторов человека с системой генорепортерной детекции GeneBLAzer ADORA2A-CRE-bla CHO-K1 Cells (Thermo Fisher Scientific, США).

Предварительные токсикологические свойства оценивали *in vitro* с применением МТТ-теста различных клеточных линий и первичных клеток крысы (Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2020. — № 1. — С. 58 – 61). Стартовую оценку фармакодинамических свойств соединений в зависимости от выявленного вида активности оценивали в тестах: *in vitro* для антиагрегантной активности с помощью АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов кролика (агрегометр Биола, Россия); *in vivo* на крысах-самцах в тестах исследования поведенческой активности открытое поле, офтальмогипотензивной активности тонометрией (офтальмотономер TonoVet, Финляндия) (European Journal of Pharmaceutical Sciences — 2021. — Vol. 161. — P. 105792).

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования осуществлен скрининг более 45 новых химических соединений на наличие аденозиновой А1 и А2а активности. Для 5 веществ выявлена аденозиновая А1 стимулирующая активность, по величине соответствующая аденозину, либо незначительно ее превосходящая. Для 2 веществ А2а стимулирующая. Вещество А1-стимулятор (LS-1) оказывает анксиолитическое действие на поведение животных, еще одно вещество (MeOAR) демонстрирует успокаивающее действие и усиливает при этом поисковую активность животных тесте «открытое поле». А1-агонисты (MeOAR, LS-1) снижают внутриглазное давление, немного уступая по эффективности препаратам сравнения тимололу и бримонидину. А2а стимулятор (HC-84) подавляет АДФ индуцированную агрегацию тромбоцитов, превосходя эффекты кислоты ацетилсалициловой.

Выводы. Выявленные соединения могут представлять основу для дальнейшего конструирования и синтеза более активных соединений, способных стимулировать А1, А2а рецепторы, в том числе с психотропным, антиглаукомным, антиагрегантным фармакологическим потенциалом.

Исследование частично выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-63-00016, https://rscf.ru/project/22-63-00016.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-164a

Клиническая фармакология и клиническая фармация: две стороны одной медали или нет?

Яковлев И. Б.[1], Баранов Д. А.[2], Иванченко Н. С.[3]

[1]*ФГБОУ ВО Марийский государственный университет, г. Йошкар-Ола, e-mail: i.b.yakovlev@gmail.com*
[2]*ООО «Провизор 24», г. Н. Новгород*
[3]*ООО «Прайд», г. Н. Новгород*

Актуальность. Исторически сложившееся разделение медицинской и фармацевтической деятельности в настоящее время в Российской Федерации (РФ) обрело неприемлемый размах, тогда как многие страны прилагают усилия к сближению и взаимопроникновению этих направлений здравоохранения.

Цель. Мы сочли необходимым оценить перспективы развития клинической фармации в РФ как практической деятельности специалистов и как образовательной программы.

Материалы и методы. Была проанализирована нормативная база фармацевтической деятельности, в том числе действующие Федеральные законы, акты Евроазиатского экономического союза (ЕАЭС), образовательные и профессиональные стандарты медицинского и фармацевтического высшего образования, стандарты надлежащих практик. Были исследованы востребованные на современном рынке труда компетенции специалистов и изучено мнение профессиональных сообществ.

Результаты и их обсуждение. Со времени так называемого «лекарственного взрыва» в середине XX века номенклатура лекарств увеличивается в арифметической прогрессии, а объем информации о лекарствах — в геометрической. Современные требования к оформлению регистрационных документов, к организации доклинических и клинических исследований, к соблюдению стандартов надлежащих практик, действующих в фармации, заставляют пересматривать исторически сложившиеся подходы. Так, в европейских странах и в США с конца 70-х годов, а в некоторых постсоветских — 2000-х годов развивается «клиническая фармация». Европейское общество клинической фармации (ESCP) предлагает следующее определение: клиническая фармация направлена на оптимизацию использования лекарств посредством практики и исследований для достижения целей, ориентированных на человека. Дефиниция, пожалуй, более обширная чем определение клинической фармакологии, как исключительно врачебной специальности. В современной фармации происходит заметное смещение акцента с продукта (лекарства) на человека (потребителя лекарства). В РФ эта трансформация проявилась пока в изменении образовательных программ. Как известно в курсе профессиональных дисциплин в высшем фармацевтическом образовании сейчас реализуется последовательное развитие компетенций: «фармакология» — «клиническая фармакология» — «фармацевтическое консультирование и информирование». Представляется большой проблемой, что несмотря на это фармацевтическая деятельность в российской законодательстве трактуется как торговая, а понятие «фармацевтическая помощь» вообще отсутствует в отличие от законодательно закрепленного представления о «медицинской помощи». На наш взгляд, такое положение дел не позволяет в полной мере использовать потенциал фармации в здравоохранении РФ.

Выводы. Таким образом, представляется актуальной коррекция нормативной базы фармацевтической деятельности в соответствии с общемировыми тенденциями, изучение студентами фармацевтического профиля «клинической фармации», а не «клинической фармакологии», разработка профессиональных стандартов «клинический провизор», «клинический фармацевт», законодательное закрепление понятия «фармацевтическая помощь» и соответствующих наименований профессий.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-165

Изучение антиэпилептогенных эффектов фенозановой кислоты на модели генетической эпилепсии

Яковлева А. А., Литвинова С. А., Гладышева Н. А., Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Москва, e-mail: alpeta11@yandex.ru

Актуальность. Генетические формы эпилепсии являются наиболее трудно излечиваемыми, и зачастую фармакорезистентны. В связи с этим представляется актуальным поиск противосудорожных препаратов, обладающих антиэпилептогенной активностью, способных влиять на развитие эпилептической системы (ЭС). Фенозановая кислота (Дибуфенол®) обладает противосудорожной и антиоксидантной активностью, механизм действия которой обусловлен стабилизацией нейрональных мембран и модулирующим влиянием на активность протеинкиназы С и аденилатциклазы.

Цель. Изучение способности фенозановой кислоты (ФК) тормозить развитие эпилептической системы в модели генетически детерменированной аудиогенной эпилепсии, крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ).

Материалы и методы. Эксперименты проведены на крысах самцах КМ в возрасте 2,5 месяца в начальной стадии развития ЭС (со 100 % появлением клонических судорог) и в возрасте 7 месяцев в стабильной стадии развития ЭС (со 100 % проявлением тонико-клонических судорог). ФК (80 мг/кг) и вальпроевая кислота ВК (200 мг/кг) вводили внутрь в течение 12 дней. Были вживлены долгосрочные электроды для рутинной записи ЭЭГ. Фоновая запись ЭЭГ проводилась до введения препаратов. Через 24 часа и 6 дней после последнего введения ФК и ВК животных подвергали аудиогенной (120 дБ) провокации развития судорожных реакций, при этом отмечали латентное время появления судорог и их выраженность. ЭЭГ критерием влияния ФК и ВК являлось уменьшение количества и длительности Эпи разрядов.

Результаты и их обсуждение. На ЭЭГ крыс КМ регистрируются два основных паттерна Эпи активности, которые количественно увеличиваются с возрастом: полиспайк-волны длительностью 0,1 – 0,2 сек, во время которых животные вздрагивают, и генерализованные абсанс подобные разряды (пик-волна), длительностью 3 – 30 сек, во время которых животные замирают. Спектральный анализ ЭЭГ крыс КМ показал, что во время абсансного разряда значительно усиливается мощность и % представленность спектра диапазонов высокочастотных волн (альфа- и бета-1,2-) во всех исследуемых структурах мозга. ФК при введении крысам КМ в возрасте 2,5 месяцев в течение 12 дней подавляла развитие абсанс подобных разрядов, не оказывая влияния на количество полиспайков, но не ослабляла выраженность судорожных реакций, спровоцированных звуком. Однако ФК полностью защищала от спровоцированных звуком судорожных проявлений 7 месячных крыс КМ. Данное снижение возбудимости нервной системы сопровождалось уменьшением количества и длительности абсанс подобных разрядов (особенно во время сна), а также их амплитуды в диапазоне бета-2-активности в коре и подкорковых структурах (в гиппокампе и гипоталамусе). Одновременно снижалась представленность (%) бета-активности во всех структурах мозга. ВК при 12-ти дневном введении у 2,5 и 7 месячных крыс КМ не ослабляла выраженности судорожных реакций, но увеличивала латентный период их развития. При этом ВК значительно снижала как количество и длительность абсансных разрядов, так и число полиспайков, а также амплитуду бета-2- активности в коре и подкорковых структурах, одновременно снижая ее представленность (%) во всех структурах мозга.

Выводы. Установлено, что ЭС крыс линии КМ усложняется и стабилизируется в течение постнатального развития. ФК наряду с ВК трансформирует развивающуюся ЭС у 2,5 – 3 месячных крыс КМ, уменьшая количественные характеристики регистрируемых ЭЭГ-паттернов, восстанавливая спектрально-когерентные характеристики. Наибольшее влияние ФК оказывает на ЭЭГ и поведенческие судорожные реакции крыс КМ в более позднем возрасте — в 7 месяцев.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-165a

Противосудорожные и нейрохимические эффекты фенозановой кислоты в тесте максимального электрошока и оценка ее взаимодействия с вальпроевой кислотой и карбамазепином

Яковлева А. А., Литвинова С. А., Наркевич В. Б., Касабов К. А., Кудрин В. С.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва, e-mail: alpeta11@yandex.ru

Актуальность. В клинической практике фенозановая кислота, новый противоэпилептический препарат (Дибуфенол®), применяется для лечения фокальных форм эпилепсии в комбинациях с базисной противосудорожной терапией, что обуславливает необходимость изучения ее фармакодинамического взаимодействия с известными и наиболее часто применяемыми противоэпилептическими препаратами.

Цель. Изучение противосудорожных эффектов фенозановой кислоты с оценкой ее нейрохимического компонента действия и фармакодинамического взаимодействия с вальпроевой кислотой и карбамазепином.

Материалы и методы. Были использованы белые беспородные мыши-самцы. Развитие тонико-клонических судорог вызывали с помощью максимального электрошока (МЭШ: 11 – 12 мА, 250 В), через специальные корнеальные электроды. Регистрировали развитие клонических судорог, тонической экстензии передних и задних конечностей и гибель животных. Фенозановую кислоту (ФК) в дозах 80 – 320 мг/кг и препараты сравнения вальпроевую кислоту (ВК, 100 – 200 мг/кг) и карбамазепин (КБ 6,5 – 20 мг/кг) вводили перорально, однократно за 45 минут до МЭШ. Для нейрохимического исследования животные декапитировались через 5 минут после МЭШ, после чего структуры головного мозга — фронтальная кора, гипоталамус, полосатое тело, гиппокамп были извлечены на льду и заморожены в жидком азоте. Далее проводилось определение содержания тормозных (ГАМК, глицин, таурин) и возбуждающих (глутамат, аспартат) нейромедиаторов в пробах методом ВЭЖХ/ФД.

Результаты и их обсуждение. В тесте МЭШ ФК проявляла выраженный противосудорожный эффект в диапазоне доз от 80 до 320 мг/кг, устраняя тоническую фазу судорог у 40 – 80 % крыс в дозозависимой манере. ФК в средне эффективной дозе (160 мг/кг) усиливала противосудорожное действие ВК и КБ, что выражалось в еще более выраженном ослаблении тяжести судорожных проявлений (на 30 – 33 %) и устранении у животных тонической экстензии и клонических генерализованных судорог с потерей рефлекса переворачивания. Средне эффективные дозы ФК (120 и 160 мг/кг) потенцировали противосудорожные эффекты ВК и КБ, используемые в малоэффективных дозах — 100 м/кг и 6 мг/кг соответственно. Наиболее значительное потенцирующее действие ФК оказывала в отношении эффектов КБ. Исследование нейрохимических показателей в структурах мозга мышей в условиях судорог, вызванных МЭШ, показало, что ФК (160 мг/кг) восстанавливает до фоновых значений уровни содержания аспартата, глицина и таурина в гипоталамусе, сниженных МЭШ, а противосудорожные эффекты ВК сопровождались восстановлением в этой структуре содержания ГАМК и баланса «ГАМК/глутамат».

Выводы. В условиях теста МЭШ ФК оказывает выраженное противосудорожное действие и усиливает действие ВК и КБ, что выражается в ослаблении тяжести тонико-клонических судорожных проявлений. Противосудорожные эффекты ФК сопровождаются восстановлением уровней содержания тормозных аминокислот (глицина и таурина) в гипоталамусе.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-166

Тестирование лекарственных веществ на принадлежность к субстратам и модуляторам активности белка-транспортера ABCG2

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

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, e-mail: enya.rzn@yandex.ru

Актуальность. Белок-транспортер ABCG2 или BCRP (breast cancer resistance protein — белок резистентности рака молочной железы) представляет собой эффлюксный трансмембранный транспортер, обладающий достаточно широкой субстратной специфичностью, с массой порядка 75 кДа, относящийся к суперсемейству ABC-транспортеров. Установлено, что ABCG2 экспрессируется как в опухолевых клетках, так и в плазмодиотрофобластах плаценты человека, в апикальной мембране энтероцитов, в гепатоцитах, на поверхности эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга человека. Благодаря указанной локализации, транспортер играет немаловажную роль в фармакокинетике лекарственных средств, являющихся его субстратами.

Цель. Разработка и апробация методики тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам и модуляторам активности ABCG2 *in vitro*.

Материалы и методы. Исследование выполнено на линии клеток Caco-2 в трансвелл-системе (12 mm Transwell® with 0,4 μm Pore Polycarbonate Membrane Insert, Sterile, Corning Incorporated, США), состоящей из апикальной и базолатеральной камер. Клетки Caco-2 высеивали на полупроницаемую мембрану, которая представляет дно апикальной камеры. Оценивали транспорт субстратов ABCG2 митоксантрона, метотрексата, сульфасалазина и кверцетина из апикальной в базолатеральную камеру (транспорт против функционирования транспортера) и из базолатеральной камеры в апикальную (транспорт за счет функционирования ABCG2) с помощью расчета коэффициента кажущейся проницаемости Papp. Дополнительно оценивали отношение Papp b-a / Papp a-b, которое является интегральным показателем.

Концентрации тестируемых веществ в транспортной среде анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС с использованием хроматографической системы «Dionex Ultimate 3000» и тандемного масс-селективного детектора TSQ Fortis.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе эксперимента с помощью иммуноцитохимического исследования было подтверждено наличие ABCG2 в клетках Caco-2 и его мембранная локализация.

При выполнении транспортных экспериментов значения Papp b-a, Papp a-b и их отношение составили соответственно: для митоксантрона (10 мкМ) — $1{,}57 \pm 0{,}32 \cdot 10^{-6}$ см/сек, $0{,}25 \pm 0{,}045 \cdot 10^{-6}$ см/сек и $6{,}18 \pm 0{,}17$; для метотрексата (10 мкМ) — $0{,}41 \pm 0{,}13 \cdot 10^{-6}$ см/сек, $1{,}38 \pm 0{,}18 \cdot 10^{-6}$ см/сек и $0{,}3 \pm 0{,}052$; для сульфасалазина (10 мкМ) — $29{,}9 \pm 9{,}97 \cdot 10^{-6}$ см/сек, $1{,}47 \pm 0{,}045 \cdot 10^{-6}$ см/сек и $21{,}97 \pm 0{,}17$; кверцетин в концентрации 10 мкМ в камерах реципиентах практически не определялся.

Превышение транспорта b-a над транспортом a-b и значение отношения Papp b-a/Papp a-b больше «2» свидетельствует об асимметрии транспорта тестируемых веществ через монослой клеток Caco-2 и показывает принадлежность митоксантрона и сульфасалазина к субстратам ABCG2 и участие данного белка-транспортера в эффлюксе протестированных веществ. Полученные данные подтверждали применением в эксперименте известных ингибиторов ABCG2 резерпина и кверцетина, которые снижали асимметрию транспорта митоксантрона и сульфасалазина.

Выводы. Клеточная линия Caco-2 может быть использована для тестирования участия белка-транспортера ABCG2 в фармакокинетике лекарственных веществ и их принадлежности к его субстратам, ингибиторам и индукторам. Оптимальными субстратами в используемых условиях транспортного эксперимента являются сульфасалазин и митоксантрон.

DOI: 10.30906/ekf-2023-86s-166a

Комбинированная (многокомпонентная) антибактериальная терапия

Яровой С. К.

НИИ урологии и интервенционной радиологии — филиал ФГБУ НМИЦ радиологии МЗ РФ, ГБУЗ ГКБ им. Д. Д. Плетнева ДЗМ, г. Москва

Комбинации противомикробных средств могут преследовать лишь две цели:

– перекрыть спектр чувствительности сразу нескольких возбудителей (лечение микст-инфекции)

– преодолеть приобретенную резистентность

С точки зрения клинической работы, комбинации противомикробных препаратов могут быть разделены на три группы.

– Желательные комбинации — при которых противомикробный эффект двух лекарственных средств взаимно усиливается или дополняется при условии отсутствия роста токсичности.

– Возможные комбинации — очевидных выгод и преимуществ не несут, равно как и рисков.

– Нежелательные комбинации — бесполезные или небезопасные.

Желательные комбинации. β-лактам+аминогликозид. Наблюдается эффект синергизма, что означает не сложение, а условное «перемножение» эффектов. Минимальная подавляющая концентрация для конкретного возбудителя при такой комбинации может оказаться ниже, чем для каждого препарата раздельно.

Незащищенный цефалоспорин или фторхинолон II – III поколения + метронидазол. Цель комбинации — дополнить схему антианаэробным эффектом.

Антисинегнойный цефалоспорин или карбапенем+ванкомицин или линезолид. Простое сложение совершенно разнонаправленных эффектов резервных препаратов.

Возможные комбинации. Принципиальное отличие возможной комбинации двух противомикробных препаратов от желательной состоит в частичном дублировании их спектров противомикробной активности. Это плохо тем, что возбудитель, имея контакт с двумя лекарственными средствами, получает возможность сформировать резистентность одновременно к обоим препаратам.

– Цефалоспорин + фторхинолон

– Фторхинолон + аминогликозид

– Ингибиторзащищенный аминопенициллин/карбоксипенициллин/ цефалоспорин + метронидазол

Нежелательные комбинации. Суть нежелательной комбинации состоит в полном отсутствии выгод или в ситуации, когда возможные выгоды меркнут в сравнении с рисками.

Комбинация двух препаратов одной фармакологической группы. Ключевой категорией, определяющей целесообразность комбинации двух препаратов является не химическая структура (определяющая принадлежность к фармакологической группе), а механизм действия. Не сочетаются между собой пенициллины всех видов, цефалоспорины всех поколений, карбапенемы, а также макролиды с линкозамидами.

Одновременное назначение антибиотиков с бактерицидным и бактериостатическим механизмом действия. Уточнение: препараты должны назначаться против одного возбудителя. Если возбудители разные, то вопрос снимается сам собой.

Комбинация препаратов с однонаправленной токсичностью. Из всего списка нежелательных комбинаций два препарата с однонаправленной токсичностью — самый опасный вариант, при котором риски превосходят выгоды. Ограничение это очень жесткое, исключений из него нет.

Отметим, что нельзя сочетать между собой:

– Аминогликозиды, гликопептиды и полимиксины — токсичность почечная.

– Тетрациклины, нитроимидазолы — токсичность печеночная.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Абаимов Д. А. 5
Абдуллина А. А. 5, 25
Абзалилов Т. А. 6, 83
Абрамова А. А. 59
Абрамова Е. В. 6, 91
Абросимова Е. Е. 13, 147
Абушкевич В. Г. 40
Аверченков В. М. 116
Аверчук А. С. 77
Автина Т. В. 162
Акопджанов А. Г. 7
Александрова А. Д. 49
Алексеев В. К. 145
Алексеев И. В. 7, 59, 138
Алексеев К. В. 28, 35, 145
Алексеева А. П. 31
Алексеева С. В. 7, 56, 59, 64
Алесинский М. М. 111, 112
Алехин С. А. 46
Алиев О. И. 24
Алимов А. А. 89
Алпатов С. П. 128
Алтарева А. И. 8, 8
Алушкина М. А. 128
Алфёров П. К. 129
Алымов А. А. 69, 113
Аляева А. Г. 78
Амяга А. О. 14
Ан О. И 64
Андреев М. Н. 5
Андреев Я. А. 76
Андреева Л. А. 34, 83
Аниканова Т. В. 118
Аникина Л. В. 9
Анисина Е. А. 9
Анохина М. И. 52
Антипов П. И. 97, 115, 131
Антипова Т. А. 6, 10, 27, 66, 78, 97, 115
Антипова Ю. Е. 53
Антропова И. П. 49
Аргунова Г. А. 159
Арзамасцев Е. В. 67
Архипов В. В. 10, 52
Афанасьева С. В. 9

Б

Бабичев С. А. 76, 154
Бабков Д. А. 11, 83, 143
Багметова В. В. 11
Байбулатова Е. А. 12
Баймеева Н. В. 61
Байрамов А. А. 12, 13
Бакулин Д. А. 13, 147
Банко В. В. 100
Баранов Д. А. 164
Барчуков В. В. 13, 29, 66, 75, 109, 129, 137, 141, 154
Барчукова Е. И. 14
Батищева Г. А. 14, 17, 135
Батурин В. А. 15, 20
Батурина М. В. 15
Батюшина А. М. 88
Бахтин В. М. 15, 51
Бачурин С. О. 104, 159
Баширова Л. И. 83
Безпрозванный И. Б. 16, 29
Безуглов В. В. 25, 39, 92
Бейер Э. В. 15
Беланов К. Ю. 52
Белогорлов А. А. 7
Белоусова М. А. 5, 104
Бережнова Т. А. 16, 74, 147
Бибик Е. Ю. 17
Бизюкова Н. Ю. 126
Бирюкова В. Е. 17
Бисинбекова А. И. 13
Блаженко А. А. 18, 153
Блинов Д. С. 18, 19
Блинова Е. В. 19, 133
Блохина Е. А. 86, 28, 35, 52, 102, 145, 145
Бобынцев И. И. 19
Богачева Т. Е. 44
Богова В. С. 99
Богус С. К. 40
Боев О. И. 15
Бойко С. С. 22, 55, 78
Болатчиев А. Д. 20
Болатчиева Е. Ю. 20
Болдова А. Е. 20
Болотова В. Ц. 72
Болсуновская Ю. Р. 10
Болтнева Н. П. 104
Большакова А. В. 125
Бондарев Р. А. 32
Бондарева И. Б. 21
Бондарчук Н. Г. 21
Борисов А. В. 13, 147
Борисов С. А. 152
Борозденко Д. А. 128
Бочаров Э. В. 47
Бочкарева Н. В. 72
Бочков П. О. 22, 55, 78, 42, 95
Бояркин В. С. 22, 88
Бредихин Д. А. 146
Брусина М. А. 22, 122
Бугаева Л. И. 11
Буева В. В. 23
Бураева М. Х.-Б. 132, 132
Бурлуцкая А. А. 81
Бурцев А. Р. 118
Буюклинская О. В. 53
Буянова Н. М. 128
Быков В. В. 23
Бычков Е. Р. 18, 153

В

Вавилова О. С. 19
Важенин А. В. 31
Ваизова О. Е. 24
Валеева Е. В. 133
Валиуллина З. А. 83, 132
Валуйский Н. В. 96
Вальдман Е. А. 34, 84
Вальмонт Д. Ю. 136
Варганова Д. В. 28
Васильев П. М. 25, 41, 82, 96, 121, 139
Васильева Е. В. 5, 25, 37, 142
Васильчук А. Г. 26, 26, 64
Вахитова Ю. В. 27, 57, 58, 131, 158
Вдовина Г. П. 81
Вдовиченко В. П. 136, 150
Великородная Ю. И. 13, 113, 135, 147
Венгеровский А. И. 23
Вербовая Е. Р. 27, 66
Веселов И. М. 159
Веселова О. Ф. 31
Веселовский А. В. 125, 126
Ветрова Е. К. 129
Виноградов В. П. 28, 145
Виноградова Д. В. 159
Виноградова И. А. 28
Виноградова М. Г. 156, 156
Вититнова М. Б. 13, 29, 66, 75, 87, 87, 129, 141, 154, 155
Власова О. Л. 29
Волкова А. А. 30
Волкова А. В. 7, 30, 59, 67, 82, 89, 112
Волчегорский И. А. 31
Вольф Н. Г. 31
Вольхин Н. Н. 32, 57, 136, 148
Ворвуль А. О. 19
Воробьева В. В. 94
Воробьева Т. Ю. 14
Воробьева Т. Ю. 32
Воронин М. В. 6, 33, 66, 91, 27
Воронина Д. Г. 120
Воронина Т. А 86, 17, 26, 30, 33, 34, 38, 63, 64, 68, 69, 88, 89, 96, 97, 130, 165
Воронков Д. Н. 66
Воскресенская О. Г. 139
Вьюнова Т. В. 34

Г

Габдрахимова Р. А. 88
Гавриленкова А. А. 47
Гаврилов Д. И. 35
Гаевая Л. М. 35, 45, 134
Газитаева З. И. 64
Гайдукова К. А. 93, 135
Гайсина Г. Г. 114
Галенко-Ярошевский П. А. 40
Галенко-Ярошевский П. А. (мл.) 154
Ганапольский В. П. 36, 36, 72
Ганцгорн Е. В. 37, 88, 132
Ганшина И. В. 128
Ганьшина Т. С. 25, 37, 92, 106
Георгиева К. С. 38
Герасимов Е. И. 29
Гладкова Е. Д. 152
Гладышева Н. А. 38, 96, 97, 165
Глазова Н. Ю. 34
Глечян Т. Р. 40
Глечян Т. Р. 76
Глоба А. А. 9
Глориозова Т. А. 126
Гмиро В. Е. 39
Гнездилова А. В. 25, 37, 39, 92, 103, 106

Говорова Ю. А. 113
Гоголева И. В. 40
Голдобина Г. В. 81
Головко Л. С. 37
Голоунина А. В. 41
Голубева А. В. 41, 82, 139
Гомазков О. А. 126
Гончар Д. И. 128
Гончаренко А. В. 163
Гончарова Н. Ю. 14
Горбунов А. А. 42
Гордиенко И. И. 49
Грецкая Н. М. 25, 39, 92
Гречко О. Ю. 139
Грибакина О. Г. 42, 55, 95, 22, 78
Гривенников И. А. 50, 93
Григоревских Е. М. 43, 110
Григоркевич О. С. 43, 107
Гриднев Н. С. 135
Гришин А. И. 44
Гришин С. Н. 60
Гришина Т. Р. 44
Грищенко Н. Д. 129
Громова Л. Е. 44, 111
Громова О. А. 40, 44
Грушевская Л. Н. 35, 45, 134
Гудашева Т. А. 27, 30, 43, 45, 48, 57, 58, 62, 76, 78, 89, 97, 115, 115, 123, 131, 144
Гудырев О. С. 81
Гуреев В. В. 46
Гурова Н. А. 96
Гюнтнер С. М. 142

Д

Дадаян А. К. 61
Даниленко А. П. 47
Даниленко Л. М. 47
Даниловская Д. Д. 74
Дворянинов Д. А. 78
Деев И. Е. 47
Деева О. А. 48
Дейкин А. В. 101
Денисенко Е. Д. 35, 45, 134
Денисюк Т. А. 48
Дибирова Г. О. 128
Диваева Л. Н. 101
Дмитриев А. В. 126
Дмитриева Н. Б. 128
Добринская М. Н. 49, 49
Должиков А. А. 160
Долотов О. В. 50, 61, 93
Доротенко А. Р. 142
Дорофеева О. А. 50, 64, 105, 156, 156
Дрикер М. Б. 51
Дружиловский Д. С. 126
Дубищев А. В. 58
Дурнев А. Д. 7, 9, 51, 53, 59, 91, 94, 122, 138
Дьяченко И. А. 76

Е

Екимова Н. В. 120
Елизарова О. С. 52
Елисеева Н. В. 139
Елистратов Д. Г. 108, 119
Еремин В. А. 52
Еримбетов К. Т. 53
Ерохина П. Д. 163
Ефимова А. О. 120

Ж

Жанатаев А. К. 9, 53, 91, 94, 122
Жданов В. В. 54
Жежа В. В. 54
Жердев В. П. 22, 42, 55, 78, 85, 95
Жукова К. И. 96
Жукова Н. А. 152
Жукова О. В. 28, 55
Жуковская О. Н. 11, 96, 139, 143
Жунусов Н. С. 120
Журавлева М. В. 55, 99
Журиков Р. В. 56, 56, 75

З

Забродина В. В. 161
Завадич К. А. 88
Загидуллина А. И. 127
Задорожний А. В. 76, 154
Задорожний М. А. 98, 140
Зайкова В. 148
Зайкова В. Е. 57
Зайнуллина Л. Ф. 27, 57, 58, 75, 102, 131
Зайцев Д. В. 15
Зайцева Е. Н. 8, 8, 58, 59
Зайцева Н. М. 35
Захаренко А. Л. 98
Захаров А. Д. 7, 59
Захарьящева О. Ю. 11
Звартау Э. Э. 86
Зверев Я. Ф. 60
Зеленер А. О. 12
Зеленская А. В. 40, 154
Земляная О. А. 41
Земляная О. А. 148
Милойкович Л. А. 148
Земсков А. М. 147
Земскова В. А. 147
Зернов Н. 125
Зиганшин А. У. 60, 63
Зиганшина Л. Е. 12
Зинченко В. П. 13, 141, 154
Зинченко Р. А. 18
Зозуля С. А. 61, 61
Золотарев Ю. А. 61
Золотов Н. Н. 34, 62, 64, 86
Зырянов С. К. 12
Зяпбаров А. М. 60

И

Ибрагимова У. М. 96
Иванов А. С. 126
Иванов С. В. 62, 103
Иванов С. М. 126
Иванова А. Ю. 104
Иванова Д. В. 60, 63
Иванова Е. А. 26, 26, 63, 64
Ивановская Е. В. 64
Ивановская Ю. А. 64
Ивановский А. С. 121
Иванченко Н. С. 164
Ивашкина Н. Ю. 50, 64
Ивашкина Н. Ю. 105
Ивашова Д. М. 65
Ивкин Д. Ю. 65
Изможерова Н. В. 15, 49, 51
Ильин В. В. 95
Ильина А. А. 37
Илюшина Е. А. 57
Ионов Н. С. 126
Ионова Е. О. 66, 75, 155
Исаева Ю. В. 121
Ищенко Т. В. 159

К

Кавалерова Д. А. 13
Кадников И. А. 27, 66, 102
Казбан Н. Е. 124
Казюлькин Д. Н. 77
Калачева А. Г. 44
Калдыркаева О. С. 67
Калинина Е. В. 128
Калинина Т. С. 27, 67, 82, 97, 160
Калуев А. В. 68
Каменева Т. Р. 55
Капица И. Г. 22, 68, 69, 88, 113, 130
Каплиев А. В. 88
Карагодина А. Ю. 69, 101, 120, 124
Карасев Д. А. 126
Каркищенко В. Н. 69, 69, 70
Карпушев А. В. 65
Карташова Э. Ш. 14
Касабов К. А. 70, 113, 165
Касьянов Е. Д. 71
Качалов К. С. 7, 59, 64, 71
Качурина А. А. 44, 111
Кетова Е. С. 17
Ким А. Е. 36, 36, 72
Кириллова А. В. 128
Кирюхина С. В. 72
Киселева Н. М. 128
Китапова Р. Р. 73
Клочков В. Г. 11
Ковалёв Г. И. 5, 25, 61, 73, 79, 152, 142
Ковалева М. А. 74
Ковалёва Н. В. 104
Коваленко И. В. 74
Коваленко Л. П. 56, 75
Коврижина А. Р. 146
Кожевникова Л. М. 75, 106, 107
Козин Я. С. 89
Козленко В. А. 76
Козлов С. А. 76
Коклин И. С. 81
Колик Л. Г. 43, 62, 76, 77, 79, 80, 80, 106, 110, 110, 138
Колодницкий А. С. 126
Колотьева Н. А. 77, 22, 42, 55, 78, 85, 95
Колясникова К. Н. 77, 78, 110, 115
Комлев А. С. 18, 153
Кондрахин А. П. 128
Кондрахин Е. А. 25, 61, 79
Кондрашов М. М. 162
Константинова Н. Б. 97
Константинопольский М. А. 77, 79, 80
Коньков В. Г. 70, 80
Коньшина Т. М. 81
Коняхин Е. А. 166

Копаница М. А. 157
Корниенко Т. Е. 98
Коровка И. А. 112
Корокин М. В. 47, 81, 126
Корокина Л. В. 81
Королев А. О. 82
Королева А. Р. 41, 82
Коротаева А. А. 89
Корсаков М. К. 136, 153
Корунас В. И. 83
Косолапов В. А. 83
Кост Н. В. 61, 61, 83
Костина Д. А. 162
Косточка Л. М. 92
Котельникова С. О. 34, 84, 86, 130
Котельникова Т. Е. 14
Котлярова М. С. 163
Кочетков А. Н. 41, 82, 121
Кочетов А. Г. 84, 128
Кочкаров А. А 81
Кошелев С. Г. 76
Кошечкин К. А. 85
Кравцова О. Ю. 42, 22, 55, 78, 85, 95
Крайнева В. А. 34, 84, 86
Краюшкина А. М. 90
Кривоколыско С. Г. 17
Крупицкий Е. М. 86
Крыжановский С. А. 13, 14, 29, 66, 75, 87, 87, 106, 107, 107, 109, 120, 129, 129, 134, 137, 141, 154, 155
Крылова И. Д. 88
Крючкова М. А. 140
Кубарская Л. Г. 22
Куделина О. М. 88, 132
Кудрин В. С. 70, 80, 88, 113, 165
Кудряшов Н. В. 30, 42, 67, 70, 82, 89, 112
Кузеванова А. Ю. 89
Кузнецова Е. В. 55
Кузубов А. В. 11
Кузубова Е. А. 11
Кузубова Е. В. 90, 126
Кузьменко Т. А. 101
Кузьмин И. И. 90
Кукушкин Г. В. 128
Кулагин К. Н. 94
Кулакова А. В. 91
Куликов А. Н. 65
Куликов С. В. 136
Куликова О. И. 5
Куница З. А. 136
Курбанов Р. Д. 6, 91
Курбатов А. А. 156, 156
Кургаев Н. И. 72
Курдюмов И. Н. 39, 92, 103, 106
Курза Е. В. 37, 92, 106
Куркин А. В. 77
Куркин В. А. 8
Курко О. Д. 50, 61, 93
Курманова Е. Н. 98
Куропаткина Т. А. 104
Курчинский Д. Д. 32
Кустикова И. Н. 119
Кутепова И. С. 38
Куторкина Е. А. 133
Кучерявенко А. Ф. 93, 135
Кучин А. В. 24

Л

Лабунский Д. А. 72
Лаврик О. И. 98
Лаврова Е. Б. 11
Лагунин А. А. 126
Лазарянц О. Э. 57
Лазорянц О. Э. 121
Лаптева И. А. 129
Ларюшкина Е. Д. 55
Лебедев А. А. 18, 153, 158
Лебедев П. Р. 81, 93, 120, 124
Лебедева С. А. 154
Левицкая Н. Г. 34
Левченкова О. С. 94
Леонова О. В. 136, 148
Лисицкая К. В. 67
Лисицкий Д. С. 157
Лисицын А. А. 94
Лисовский Д. А. 13
Литасова Е. В. 95
Литвин А. А. 22, 42, 55, 78, 85, 95
Литвинов Р. А. 96, 113
Литвинова Н. Г. 140
Литвинова С. А. 17, 34, 38, 96, 97, 158, 165, 165
Лифанова Ю. В. 139
Ловцова Л. В. 138
Логвинов И. О. 10, 27, 66, 97, 115
Лозинская Н. А. 11, 117, 143
Ломсадзе И. Г. 98
Лузина О. А. 98, 152
Лунёва Е. А. 16
Лупанова И. А 98
Луста А. Ю. 27
Лучинин Е. А. 99
Лучинина Е. В. 99
Лущекина С. В. 104
Люблинский С. Л. 70
Ляхман Д. Н. 128

М

Магомедова З. Ш. 162
Магомедова К. Р. 121
Мазко О. Н. 60
Мазо Г. Э. 71
Мак Д. В. 41
Макаренко И. Е. 100
Макарова Д. М. 89
Макарова Л. М. 100, 123
Макарова О. Г. 60
Макляков Ю. С. 37
Максимов М. Л. 128
Маликова А. Д. 94
Малородова Т. Н. 69, 101, 118
Мальцев Д. В. 101, 121, 164, 11
Мамина Н. Ш. 13
Манцеров К. М. 52
Манцеров К. Ю. 10
Маренина М. К. 152
Мариевский В. Е. 102
Маркеев В. Б. 35, 102, 130
Маркин С. С. 103
Маркина Е. В. 128
Марков Д. Д. 50, 61
Мартьянов А. А. 20, 64
Масленников Д. В. 103, 106
Масленникова Н. О. 59
Маслов М. А. 89
Матвеева Ю. П. 28
Матыцин В. О. 36, 36
Матюшкин А. И. 63, 64
Махаева Г. Ф. 104
Медведев О. С. 104
Медведева О. А. 19
Мелентьева Д. М. 125
Мельникова М. В. 131, 144
Метлина М. В. 50, 64, 105, 156, 156
Мешкова Ю. В. 152
Мигулин В. А. 5
Мизина П. Г. 98
Милешина С. Е. 128
Милойкович Л. А. 148
Минаев С. В. 23, 35, 45, 105, 130, 134
Мирзоян Р. С. 25, 106
Миронов С. Е. 42
Мирошкина И. А. 64, 138, 7, 59, 106, 107, 107
Мирошников М. В. 101
Мирошниченко И. И. 90
Михайлова В. Б. 65
Моисеева И. Я. 108, 119
Мокров Г. В. 13, 14, 17, 30, 32, 43, 107, 108, 109, 119, 131, 141, 154
Мокрова Е. Д. 161
Морковник А. С. 96, 101, 139, 143
Муминов Д. Д. 88
Мунина И. И. 58
Мурашев А. Н. 109
Муфазалова Н. А. 114
Мухлынина Е. А. 15
Мухутдинов Н. М. 149
Мыльников П. Ю. 110, 163, 166
Мякишева Т. В. 149
Мясоедов Н. Ф. 34, 83

Н

Надеждин С. В. 129
Надорова А. В. 43, 110, 110
Назаренко Н. А. 44, 111
Назмиева К. А. 73
Назмиева К. А. 88
Налётов С. В. 111, 112
Налётова Е. Н. 112, 111
Налётова О. С. 111, 112
Наплёкова П. Л. 30, 112, 89
Наркевич В. Б. 80, 88, 113, 165
Науменко Л. В. 96, 113, 143, 164
Незнанов Н. Г. 71
Нечипуренко Д. Ю. 20
Никитин Д. О. 114, 133
Никитин С. В. 56, 56, 75
Никитина Е. А. 114
Никитина И. Л. 12, 114
Никифоров Д. М. 115, 131
Николаев С. В. 97, 10, 78, 115
Николин В. П. 98
Никулина Н. Н. 110
Новиков В. Е. 94, 116, 116, 149
Носков С. М. 100
Нурланова С. Н. 6

О

Оболенская О. Н. 104
Овчинникова И. Г. 83

Озеров А. А. 96
Оковитый С. В. 65, 117, 126, 143, 157
Осмаков Д. И. 76
Осман Э. 117
Острикова О. И. 24
Островская Р. У. 62, 163
Охина А. А. 98

П

Павленко Е. В. 118
Павлик Т. И. 125
Павлова С. И. 38, 118
Павлюченко И. И. 40
Пакина В. А. 133
Панина Е. С. 108, 119
Пантелеев М. А. 20
Пантилеев А. С. 32, 119
Пархоменко Е. Д. 118
Патраханов Е. А. 101, 120, 124
Пекельдина Е. С. 120
Переверзева Э. Р. 124
Перепелкина О. В. 120
Перфильев М. А. 121
Петрова П. Е. 18, 153
Петухов С. С. 57, 121, 148
Пинахина Д. В. 71
Пиотровский Л. Б. 22, 95, 122
Платова А. И. 90
Платонов К. А. 44, 111
Плигина К. Л. 122, 137
Плотников М. Б. 24
Поварнина П. Ю. 30, 115, 123
Поветко М. И 166
Погодин П. В. 126
Погорелый В. Е. 100, 123
Подсеваткин В. Г. 72
Пожилова Е. В. 116
Позднякова А. Н. 83
Покровская Т. Г. 118, 140, 161
Покровский В. М. 120, 124
Покровский М. В. 47, 101, 162
Полетаева И. И. 120, 142, 150
Полозкова В. А. 124
Полуосьмак Г. К. 19
Помогайбо С. В. 144
Помыткин И. А. 69
Попельницкая Н. О. 125
Попков В. Л. 76, 98, 140, 154, 98
Попугаева Е. А. 125
Поройков В. В. 125, 126
Приходько В. А. 117, 126, 143, 100
Пронин А. В. 40
Прошин А. Н. 104
Пухов С. А. 9
Пучик М. М. 143

Р

Рабиза К. Ю. 101
Раваева М. Ю. 140
Радченко А. И. 90, 126
Распутин Н. И. 93
Ребеко А. Г. 131
Решетникова А. А. 142
Решетько О. В. 44
Рогачёв А. Д. 98
Роговский В. С. 127
Родина А. В. 71, 127, 137
Родина О. П. 108
Романихин Ф. И. 104
Романов Б. К. 128
Ромащенко О. В. 129
Рощевская И. М. 129, 129, 137
Рудакова Е. В. 104
Рудик А. В. 126
Румбешт В. В. 129
Русинов В. Л. 96, 113
Русинов Г. Л. 83, 93, 96
Рыбина И. В. 119

С

Савинкова Е. В. 130
Савирова Т. Ю. 58
Савосина П. И. 126
Савченко А. А. 142
Садовский М. С. 84, 130, 131
Сазонова Н. М. 43, 79, 80, 97, 120, 131, 144
Салахутдинов Н. Ф. 98, 152
Салимов Р. М. 73, 142
Салмина А. Б. 77, 146
Самарина Е. И. 136
Самородов А. В. 6, 132
Самотруева М. А. 132
Сариев А. К. 5
Сароянц Л. В. 132
Сафроненко А. В. 37, 88, 132
Свешникова А. Н. 20, 64
Свиридкина Н. Б. 42
Себенцова Е. А. 34
Северинова О. В. 46
Селезнев С. В. 110
Селецкая В. В. 98
Семаков А. В. 9
Семелева Е. В. 133
Семенов А. М. 103
Семина И. И. 114, 133
Сергеева А. В. 40, 154
Сергеева М. С. 35, 45, 134
Сердюк Е. Б. 111
Серёгина М. С. 164
Середенин С. Б. 27, 48, 66, 76, 123, 158
Серков И. В. 104
Серова О. В. 47
Сидоренко И. А. 111
Сидорова Л. П. 135
Симоненко С. А. 87, 134, 155
Сиротенко В. С. 93, 117, 135, 164
Скрипка М. О. 101, 164
Славинский А. А. 76
Смирнов А. В. 13
Смирнов А. В. 83, 93, 113, 135, 147
Смирнов В. В. 135
Смирнов Н. А. 32, 136, 136
Смирнова Е. Ю. 18
Смирнова С. Л. 129, 129, 137
Снигур Г. Л. 11, 13, 147
Соболев Б. Н. 126
Соболева Л. В. 83
Соколов А. С. 128
Соколов О. Ю. 61, 61, 83
Соколова Е. В. 83
Соловьева А. Е. 128
Соломина А. С. 71, 127, 137
Сорокина А. В. 7, 59, 64, 106, 107, 107, 138
Сорокина Ю. А. 138
Спасов А. А. 83, 93, 139, 164
Стаханова А. А. 139
Стаценко Е. В. 140
Стаценко Л. В. 129
Стволинский С. Л. 5
Степенко Ю. В. 69, 124, 140, 161, 120
Столбов Л. А. 126
Столбова М. В. 54
Столяренко А. П. 149
Столярук В. Н. 13, 66, 87, 106, 141, 154
Стоянова Н. Г. 162
Судаков В. А. 141
Сулейманов С. Ш. 136, 150
Сунцова Д. О. 149
Сурин С. С. 13
Сурина Н. М. 150, 142
Суфианова Г. З. 159
Суханов И. М. 142
Суханова И. Ф. 75
Сухачев В. С. 126
Сухорукова Н. А. 73, 142
Сухорукова Н. В. 37
Сушкова Д. Н. 120
Сысоев Ю. И. 143

Т

Такташев Р. Р. 126
Таланова А. В. 126
Таран А. С. 101, 113, 143, 164
Таран Э. С. 81
Тарасова О. А. 126
Тарасюк А. В. 131, 144, 97
Таубэ А. А. 144, 161
Твердохлеб Т. А. 112
Теплов И. Ю. 13, 141
Теплюк Н. П. 41
Тиунов Д. А. 77
Тихонов Д. А. 42
Тишков С. В. 28, 52, 102, 145, 145
Товкач Ю. В. 154
Толстикова Т. Г. 152
Топникова М. Н. 93
Транова Ю. С. 166
Трегуб П. П. 146
Трещалин М. И. 124
Трубников А. В. 77
Трубчанина Ю. А. 147
Туаева Е. М. 128
Тумутолова О. М. 133
Тырков А. Г. 132
Тюренков И. Н. 13, 147
Тюшина А. Н. 121, 148

У

Уваров А. В. 40, 154
Удут В. В. 23
Ульченко Д. Н. 148
Ульянов И. А. 74
Ураков А. Л. 148, 149
Уракова Н. А. 149
Усачева Н. Э. 149
Усков Г. М. 93
Успенская М. Е. 41, 125
Устинова М. И. 134

Ф

Фахретдинова А. К. 83
Федоров В. Н. 57, 136, 136, 150, 153
Федорова Д. И. 52
Федорова Е. В. 121
Федотова И. Б. 142
Федотова И. Б. 150
Федорова О. В. 83
Федорова Т. Н. 5
Федотова Е. Ю. 5
Федотова М. С. 152
Федотова Ю. О. 151
Федотчева Т. А. 125
Ферубко Е. В. 98
Филимонов Д. А. 126
Филимонова М. С. 151
Филинова С. О. 60
Фирстова Ю. Ю. 152
Фисенко В. П. 21, 42
Фишер Е. Л. 149
Фокин Ю. В. 70

Х

Хазанов В. А. 23
Хайруллин А. Е. 60
Халиуллин Ф. А. 132
Харина В. И. 74
Хвостов М. В. 152
Хейгетян А. В. 98, 140
Хентов А. А. 47
Хлёсткина М. С. 159
Хохлов А. Л. 129, 136, 136, 153
Хохлов П. П. 18, 153
Хохлявин Р. Л. 159
Хуторова А. В. 5

Ц

Цейликман В. Э. 151
Цейтлер Т. А. 135
Целуйко К. В. 76
Цема М. М. 154
Цибина А. С. 8
Цицуашвили М. Д. 128
Цорин И. Б. 134, 13, 14, 29, 66, 75, 87, 87, 106, 107, 107, 120, 129, 129, 137, 141, 154, 155

Ч

Чайка З. В. 9
Чапленко А. А. 155
Чапров К. Д. 90, 126
Чарушин В. Н. 83, 93
Чепелюк А. А. 105, 156, 156
Черемных Е. Г. 83
Черных И. В. 157
Чернышевская М. А. 163
Чернякова И. В. 62, 77, 79, 80, 110
Чистякова Е. Ю. 157
Чугунова М. П. 81
Чукичева И. Ю. 24
Чупахин О. Н. 135
Чуян Е. Н. 140

Ш

Шабалина А. А. 5
Шабанов П. Д. 12, 13, , 158, 153
Шамаль Л. Л. 98
Шамова О. В. 18, 153
Шангин С. В. 158
Шапкин А. Г. 159
Шарова О. В. 59
Шевцова Е. Ф. 159
Шевченко А. А. 143
Шевченко К. В. 34
Шевченко О. А. 160
Шелемех О. В. 154
Шелехова Т. В. 99
Шелягин И. С. 159
Шерстобоев Е. Ю. 54
Шетнев А. А. 153
Шимановский Д. Н. 133
Шимановский Н. Л. 7, 125, 127, 141, 151
Шимширт А. А. 30, 67, 89, 112, 160
Шифрин Ю. А. 18
Ших Е. В. 19
Шиц Д. Д. 143
Шишканов Д. В. 98
Шмигерова В. С. 140, 161
Шнайдер К. О. 128
Шрам С. И. 61
Шредер О. В. 65, 161
Штырлин Ю. Г. 11, 96
Шугаева К. Я. 162
Шустов Е. Б. 36, 72

Щ

Щеблыкина О. В. 162
Щекотихин А. Е. 124
Щемелева А. А. 149
Щетинин Е. В. 20
Щулькин А. В. 110, 157, 163, 166

Ю

Юров Д. Е. 128
Юхлина Ю. Н. 12
Юшин М. Ю. 132

Я

Яворский А. Н. 85, 155
Ягубова С. С. 163
Ягудин И. И. 149
Яковлев Д. С. 164
Яковлев И. Б. 164
Яковлева А. А. 96, 97, 165, 165
Якушева Е. Н. 110, 163, 166
Яркова М. А. 48, 119
Яровой С. К. 166

СОДЕРЖАНИЕ

МАТЕРИАЛЫ

Абаимов Д. А., Андреев М. Н., Федотова Е. Ю., Шабалина А. А. Фармакокинетический мониторинг леводопы как способ персонификации лекарственной терапии при болезни Паркинсона . . . 5

Абаимов Д. А., Хуторова А. В., Белоусова М. А., Сариев А. К., Куликова О. И., Стволинский С. Л., Мигулин В. А., Фёдорова Т. Н. Изучение фармакокинетики и эффективности проникновения через гематоэнцефалический барьер нового пиррольного производного карнозина (пирролилкарнозина) в норме и при экспериментальной фокальной ишемии головного мозга у крыс . . . 5

Абдуллина А. А., Васильева Е. В., Ковалёв Г. И. Антидепрессантоподобная активность ноопепта при интраназальном и пероральном введении мышам BALB/c . . . 5

Абзалилов Т. А., Самородов А. В., Нурланова С. Н. Возможности фармакологической коррекции реперфузионного повреждения ишемизированного миокарда . . . 6

Абрамова Е. В., Курбанов Р. Д., Антипова Т. А., Воронин М. В. Участие шаперона Sigma1R в формировании эмоционально-стрессовой реакции и фармакодинамике афобазола . . . 6

Акопджанов А. Г., Белогорлов А. А., Шимановский Н. Л. Наноразмерные носители для противоопухолевого препарата доксорубицина, анализ возможностей применения для снижения его системного побочного действия . . . 7

Алексеева С. В., Сорокина А. В., Волкова А. В., Мирошкина И. А., Качалов К. С., Алексеев И. В., Захаров А. Д., Дурнев А. Д. Исследование острой токсичности нового производного оксима дибензофурана ГИЖ-272 на мышах . . . 7

Алтарева А. И., Зайцева Е. Н. Влияние кверцетина и его производных на экскреторную функцию почек в норме и при экспериментальной почечной недостаточности . . . 8

Алтарева А. И., Цибина А. С., Зайцева Е. Н., Куркин В. А. Фармакологическая активность БАС душицы обыкновенной . . . 8

Аникина Л. В., Глоба А. А., Пухов С. А., Семаков А. В., Афанасьева С. В. Конъюгаты даунорубицина и сесквитерпеновых лактонов — противоопухолевая активность и возможные механизмы действия . . . 9

Анисина Е. А., Чайка З. В., Жанатаев А. К., Дурнев А. Д. Протокол проведения теста ДНК-комет для оценки поврежденности ДНК клеток периферической крови мышей в динамике . . . 9

Антипова Т. А., Логвинов И. О., Николаев С. В. Влияние миметиков 4-й петли нейротрофина-3 ГТС-301 и ГТС-302 на активацию Trk рецепторов *in vitro* . . . 10

Архипов В. В., Болсуновская Ю. Р., Манцеров К. Ю. Современные подходы к вопросам контроля эффективности и безопасности фармакотерапии антиаритмическими препаратами на основе технологий мобильной медицины . . . 10

Бабков Д. А., Клочков В. Г., Захарьящева О. Ю., Снигур Г. Л., Лозинская Н. А., Жуковская О. Н., Штырлин Ю. Г.Регуляторы киназ — новое направление поиска средств для сохранения и регенерации бета-клеток поджелудочной железы при сахарном диабете . . . 11

Багметова В. В., Бугаева Л. И., Мальцев М. В., Кузубов А. В., Лаврова Е. Б., Кузубова Е. А. Влияние нейроглутама на репродуктивную функцию крыс самцов, подвергшихся хроническому воздействию алкогольной интоксикации или изоляционного стресса . . . 11

Байбулатова Е. А., Зиганшина Л. Е., Зырянов С. К. Экосистема доказательств в отечественных публикациях для минимизации рисков неблагоприятных клинических событий у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), получающих пероральные антикоагулянты . . . 12

Байрамов А. А., Шабанов П. Д., Никитина И. Л., Юхлина Ю. Н., Зеленер А. О. Аналоги кисспептина в фармакотерапии гипогонадизма . . . 12

Байрамов А. А., Мамина Н. Ш. , Лисовский Д. А. , Шабанов П. Д. Эффективность нового композитного препарата при экспериментальном Е2-дефицитном остеопорозе . . . 13

Бакулин Д. А., Тюренков И. Н., Смирнов А. В., Снигур Г. Л., Борисов А. В., Великородная Ю. И., Абросимова Е. Е., Бисинбекова А. И., Сурин С. С., Кавалерова Д. А. Коррекция диабетических осложнений производными ГАМК и альфа-пирролидона . . . 13

Барчуков В. В., Зинченко В. П., Цорин И. Б., Теплов И. Ю., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Мокров Г. В., Крыжановский С. А. К механизму антиаритмического действия N . . . 13

Барчукова Е. И., Амяга А. О., Воробьева Т. Ю., Мокров Г. В., Цорин И. Б., Крыжановский С. А. Поиск кардиотропных средств в ряду бис-(алкоксифенилметил) алкандиаминов . . . 14

Батищева Г. А., Карташова Э. Ш., Котельникова Т. Е., Гончарова Н. Ю. Генотипирование коморбидных пациентов, страдающих артериальной гипертонией и хроническим болевым синдромом . . . 14

Батурин В. А., Батурина М. В., Бейер Э. В., Боев О. И. Изучение уровней аутоантител (IgG) к нейрорецепторам в сыворотке крови при хроническом введении нейролептиков (экспериментально-клиническое параллели) . . . 15

Бахтин В. М., Изможерова Н. В., Зайцев Д. В., Мухлынина Е. А. Дефицит магния и поражение аорты при терапии фторхинолонами . . . 15

Безпрозванный И. Б. Точечная мутация в рианодиновом рецепторе типа 2 улучшает фенотип мышиной модели болезни Альцгеймера за счет активации нейрональной аутофагии . . . 16

Бережнова Т. А., Лунёва Е. А. Автоматизированная программа для проведения фармакоэкономического анализа химиотерапии мелкоклеточного рака легкого . . . 16

Бибик Е. Ю., Кетова Е. С., Батищева Г. А., Кривоколыско С. Г. Влияние новых дериватов цианотиоацетамида на биохимические и морфометрические показатели при алиментарной и дексаметазоновой нагрузке . . . 17

Бирюкова В. Е., Мокров Г. В., Литвинова С. А., Воронина Т. А. Дизайн, синтез и противосудорожная активность циннамоильных производных оксима дибензофуранона . . . 17

Блаженко А. А., Хохлов П. П., Комлев А. С., Петрова П. Е., Бычков Е. Р., Лебедев А. А., Шамова О. В. Шабанов П. Д. Исследование действия препаратов кисспептина на концентрацию нейропептидов в головном мозге *Danio rerio* 18

Блинов Д. С., Шифрин Ю. А., Смирнова Е. Ю., Зинченко Р. А. Фармакоэкономическое обоснование применения пегилированной формы L-аспарагиназы в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей . . . 18

Блинова Е. В., Полуосьмак Г. К. , Ших Е. В., Блинов Д. С., Вавилова О. С. Роль гипромеллозы в формировании мидриатического эффекта фенилэфрина (экспериментальное исследование). . . . 19

Бобынцев И. И., Ворвуль А. О., Медведева О. А. Корригирующие эффекты пептида АКТГ6-9-ПГП на состояние оси «кишечник-мозг» в условиях стресса . . . 19

Болатчиев А. Д., Батурин В. А., Щетинин Е. В., Болатчиева Е. Ю. Поиск и разработка новых пептидных соединений с фармакологической активностью при помощи методов искусственного интеллекта . . . 20

Болдова А. Е, Мартьянов А. А., Нечипуренко Д. Ю., Пантелеев М. А., Свешникова А. Н. Роль ингибиторов тирозинкиназ во внутриклеточной сигнализации тромбоцита человека . . . 20

Бондарева И. Б. Индивидуализации терапии неонатальных судорог (НС): сравнение точности прогноза концентраций леветирацетама на основе регрессионных фармакокинетических (ФК) соотношений и популяционного моделирования . . . 21

Бондарчук Н. Г., Фисенко В. П. Кафедра фармакологии I ММИ в первой половине XX века . . . 21

Бочков П. О., Колыванов Г. Б., Кравцова О. Ю., Литвин А. А., Грибакина О. Г., Бойко С. С., Жердев В. П. Изучение экспериментальной фармакокинетики и метаболизма дипептида с нейропротекторной активностью ГЗК-111 . . . 22

Бояркин В. С., Капица И. Г. Моделирование расстройств аутистического спектра пренатальным введением пропионовой кислоты крысам Вистар . . . 22

Брусина М. А., Кубарская Л. Г., Пиотровский Л. Б. Противосудорожная активность замещенной имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты и её пролекарства . . . 22

Буева В. В., Минаев С. В. Изучение фармацевтико-технологических характеристик фармацевтической субстанции ГИЖ-298 с противосудорожной активностью. . . . 23

Быков В. В., Венгеровский А. И., Удут В. В. Хазанов В. А. Фармакологические эффекты производного индолинона — стимулятора растворимой гуанилатциклазы . . . 23

Ваизова О. Е., Алиев О. И., Острикова О. И., Чукичева И. Ю., Кучин А. В., Плотников М. Б. Эффективность соединения диборнол (6,7 %) — гидроксиэтилированный крахмал при острой субтотальной транзиторной ишемии головного мозга у крыс . . . 24

Васильев П. М. Искусственный интеллект в поиске фармакологически активных веществ . . . 25

Васильева Е. В., Абдуллина А. А., Кондрахин Е. А., Гнездилова А. В., Ганьшина Т. С., Мирзоян Р. С., Грецкая Н. М., Безуглов В. В., Ковалёв Г. И. Сравнение эффектов пикамилона и конъюгата ГАМК с арахидоновой кислотой (АК-ГАМК) на модели билатерального перманентного стеноза сонных артерий (БС) у крыс . . . 25

Васильчук А. Г., Иванова Е. А., Воронина Т. А. Влияние антиоксидантного препарата мексидола на ульцерогенное действие нестероидных противовоспалительных препаратов . . . 26

Васильчук А. Г., Иванова Е. А. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов и их комбинаций с мексидолом на артериальное давление у крыс. . . . 26

Вахитова Ю. В., Зайнуллина Л. Ф., Калинина Т. С., Луста А. Ю., Гудашева Т. А., Середенин С. Б. Разработка 1-го в классе антидепрессанта на основе регуляции TrkB-зависимых процессов . . . 27

Вербовая Е. Р., Кадников И. А., Логвинов И. О., Антипова Т. А., Воронин М. В. Разработка экспериментальной модели для изучения хинон редуктазы 2 как фармакологической мишени . . . 27

Виноградов В. П., Тишков С. В., Блынская Е. В., Алексеев К. В. Перспективные нелипидные флотирующие агенты для технологии гастроретентивных систем доставки лекарственных средств. . . . 28

Виноградова И. А., Варганова Д. В., Жукова О. В., Матвеева Ю. П. Поиск новых экспериментальных подходов для профилактики дисэлементоза у жителей Северных территорий с помощью персонализированного минерального комплекса 28

Вититнова М. Б., Барчуков В. В., Цорин И. Б., Крыжановский С. А. Изучение влияние фабоматизола на внутрисердечную гемодинамику в условиях острой ишемии миокарда . . . 29

Власова О. Л., Герасимов Е. И., Безпрозванный И. Б. Gq-связанные рецепторы астроцитов — потенциальные терапевтические мишени для лечения болезни Альцгеймера . . . 29

Волкова А. А., Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А. Мнемотропные эффекты дипептидного миметика фактора роста нервов в норме и на модели болезни Альцгеймера . . . 30

Волкова А. В., Кудряшов Н. В., Шимширт А. А., Наплёкова П. Л., Мокров Г. В., Воронина Т. А. Изучение антикомпульсивной активности производного 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 и баклофена . . . 30

Волчегорский И. А., Важенин А. В. , Алексеева А. П. Влияние солей 2-этил-6-метил-3-оксипиридина на динамику качества жизни в процессе лучевой терапии после хирургического лечения рака эндометрия . . . 31

Вольф Н. Г., Веселова О. Ф. Генно-инженерные биологические препараты для лечения аутовоспалительных заболеваний, мировые тенденции и опыт Красноярского края . . . 31

Вольхин Н. Н., Смирнов Н. А., Курчинский Д. Д., Бондарев Р. А. Экспериментальное изучение остеогенной активности хорионического гонадотропина человека . . . 32

Воробьева Т. Ю., Пантилеев А. С., Мокров Г. В. Вычисление фармакофорных моделей лигандов сигма1-рецептора . . 32

Воронин М. В. Шаперон Sigma1R — новая мишень для фармакологической регуляции . . . 33

Воронина Т. А. Антиоксиданты, антигипоксанты. Традиционные и новые мишени . . . 33

Воронина Т. А., Крайнева В. А., Золотов Н. Н., Литвинова С. А., Котельникова С. О., Вальдман Е. А. Влияние мексидола на выживаемость, неврологические и когнитивные дефициты и оксидативный стресс, возникающие у крыс в острый и восстановительный периоды ишемического и геморрагического инсультов . . . 34

Вьюнова Т. В., Левицкая Н. Г., Глазова Н. Ю., Себенцова Е. А., Шевченко К. В., Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф. Модифицированные меланокортины и стресс: влияние на ГАМК-рецепторную систему клеток головного мозга крысы . . . 34

Гаврилов Д. И., Маркеев В. Б., Блынская Е. В., Алексеев К. В. Определение оптимального полимерного носителя для твердой дисперсной системы на основе фармацевтической субстанции ГМЛ-1 . . . 35

Гаевая Л. М., Грушевская Л. Н., Сергеева М. С., Денисенко Е. Д., Зайцева Н. М., Минаев С. В. Применение метода Кьельдаля для количественного определения фармацевтических субстанций пептидной структуры . . . 35

Галенко-Ярошевский П. А., Богус С. К., Зеленская А. В., Павлюченко И. И., Уваров А. В., Глечян Т. Р., Абушкевич В. Г., Сергеева А. В. Поиск и разработка антиаритмика III класса с антиангинальными, антиагрегантными и противовоспалительными свойствами среди производных индола . . . 36

Ганапольский В. П., Ким А. Е., Матыцин В. О., Шустов Е. Б. Антигипоксическая активность новых производных этаноламина, бутандиовой и трансбутеновой кислот в сопоставлении с эффектами Цитофлавина . . . 36

Ганапольский В. П., Матыцин В. О., Ким А. Е. Влияние комбинации цитофлавина и трекрезана на психомоторные функции альпинистов при подготовке их к восхождению . . . 37

Ганцгорн Е. В., Сафроненко А. В., Макляков Ю. С., Сухорукова Н. В., Головко Л. С., Ильина А. А. Риск-ориентированный подход к профилактическому назначению комбинации «антикоагулянт-гемостатик» в хирургической ортопедии . 37

Ганьшина Т. С., Гнездилова А. В., Курза Е. В., Васильева Е. В. Фармакологическая коррекция цереброваскулярных и когнитивных нарушений . . . 38

Георгиева К. С., Павлова С. И. Сравнительный анализ генетических особенностей пациентов чувашской популяции, получающих терапию варфарином . . . 38

Гладышева Н. А., Литвинова С. А., Воронина Т. А., Кутепова И. С. Исследование влияния этилметилгидроксипиридина сукцината и леветирацетама на энцефалографические показатели мозга крыс с ишемическим инсультом . . . 39

Гмиро В. Е. Дикатионные блокаторы открытых каналов глутаматных рецепторов как перспективные противоэпилептики 39

Гнездилова А. В., Курдюмов И. Н., Грецкая Н. М., Безуглов В. В. Цереброваскулярные эффекты новых производных N-арахидоноил-ГАМК и конъюгата ГАМК с протагландином E_2 при ишемическом поражении мозга . . . 40

Гоголева И. В., Пронин А. В., Громова О. А. Аскорбат лития — низкотоксичное соединение с нейропротекторным эффектом . . . 40

Голоунина А. В., Земляная О. А., Успенская М. Е., Мак Д. В., Теплюк Н. П. Поиск объекта для оценки влияния стероидных гормонов на уровень экспрессии микроРНК-155 . . . 41

Голубева А. В., Васильев П. М., Кочетков А. Н., Королева А. Р. Нейросетевое моделирование мутагенности фармакологически активных соединений . . . 41

Горбунов А. А., Тихонов Д. А., Миронов С. Е., Кудряшов Н. В., Свиридкина Н. Б., Фисенко В. П. Диметилсульфоксид вызывает поведенческие нарушения и демиелинизацию при хроническом введении у мышей C57BL/6 . . . 42

Грибакина О. Г., Кравцова О. Ю, Колыванов Г. Б., Литвин А. А., Бочков П. О., Жердев В. П. Экспериментальная фармакокинетика соединения АЛМ-802, обладающего кардиопротективной активностью . . . 42

Григоревских Е. М., Надорова А. В., Сазонова Н. М., Колик Л. Г. Изучение фармакологической активности низкомолекулярного миметика 2-й петли BDNF при моделировании алкогольной зависимости у крыс . . . 43

Григоркевич О. С., Мокров Г. В., Гудашева Т. А. Дизайн, синтез и изучение спектра фармакологической активности оригинальных ингибиторов матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов . . . 43

Гришин А. И., Решетько О. В. Фармакотерапия головной боли. Традиции и инновации . . . 44

Гришина Т. Р., Громова О. А., Богачева Т. Е., Калачева А. Г. Сравнительное исследование нейротропного действия витамина B_{12}, аквакобаламина и гептаметилового эфира цианоаквакобириновой кислоты на модели тиосемикарбазидовых судорог у крыс . . . 44

Громова Л. Е., Назаренко Н. А., Качурина А. А., Платонов К. А. Нормализация гликированного гемоглобина крови у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа . . . 44

Грушевская Л. Н., Сергеева М. С., Гаевая Л. М., Денисенко Е. Д., Минаев С. В. Разработка методики определения родственных примесей в субстанции нового соединения с противосудорожной активностью ГИЖ-272 . . . 45

Гудашева Т. А. Дипептидные миметики нейротрофинов . . . 45

Гуреев В. В., Северинова О. В., Алехин С. А. Комбинированная фармакологическая терапия экспериментальной преэклампсии . . . 46

Даниленко Л. М., Корокин М. В., Покровский М. В., Даниленко А. П., Хентов А. А. Оценка возможных механизмов остеопротекторного действия супрамолекулярного комплекса на основе производных 3-оксипиридина в условиях стероид-индуцированного остеопороза . . . 47

Деев И. Е., Гавриленкова А. А. , Серова О. В., Бочаров Э. В. Новые механизмы активации семейства рецепторов инсулина . . . 47

Деева О. А., Яркова М. А., Гудашева Т. А., Середенин С. Б. Дипептидные лиганды TSPO: дизайн, синтез и фармакологическая активность . . . 48

Денисюк Т. А. Особенности использования нанопартикулированной формы статинов в эксперименте . . . 48

Добринская М. Н., Александрова А. Д., Антропова И. П. Особенности тромбоцитопоэза и морфо-функциональных свойств тромбоцитов на фоне применения клопидогрела . . . 49

Добринская М. Н., Гордиенко И. И., Изможерова Н. В. Исследование общетоксического действия инновационных соединений никелида титана с добавлением серебра . . . 49

Долотов О. В., Курко О. Д., Марков Д. Д., Гривенников И. А. Механизмы действия антидепрессантов и потенциальная антидепрессантная активность меланокортинов . . . 50

Дорофеева О. А., Метлина М. В., Ивашкина Н. Ю. Терапевтическая эквивалентность фабомотизола с пролонгированным и немедленным высвобождением у пациентов с генерализованным тревожным расстройством . . . 50

Дрикер М. Б., Бахтин В. М., Изможерова Н. В. Определение липофильности левофлоксацина в присутствии ионов магния методом спектрофотометрии . . . 51

Дурнев А. Д. Доклинические исследования безопасности лекарств . . . 51

Елизарова О. С., Беланов К. Ю., Федорова Д. И., М. И. Анохина М. И., Манцеров К. М., Архипов В. В. Актуальные подходы в методологии трансфера разработки оригинальных лекарственных препаратов . . . 52

Еремин В. А., Блынская Е. В., Тишков С. В.Разработка состава таблеток-ядер варениклина . . . 52

Еримбетов К. Т., Антипова Ю. Е., Буюклинская О. В. Доклиническое изучение противоопухолевой активности 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо- 1,3-тиазолидин-4-она на экспериментальных опухолях животных . . . 53

Жанатаев А. К., Дурнев А. Д. Интегративный подход в генотоксикологической оценке лекарственных средств . . . 53

Жданов В. В., Шерстобоев Е. Ю. Направленные иммунотропные воздействия как способ фармакологической регуляции процессов регенерации . . . 54

Жежа В. В., Столбова М. В. Сравнительная оценка влияния дигидропиридинового блокатора l-Ca . . . 54

Жердев В. П., Кравцова О. Ю., Литвин А. А., Колыванов Г. Б., Бочков П. О., Грибакина О. Г., Бойко С. С. Особенности фармакокинетических исследований при разработке лекарственных средств психотропного и кардиотропного профиля . . . 55

Жукова О. В. Терапевтический лекарственный мониторинг в оптимизации фармакотерапии . . . 55

Журавлева М. В.Р.Актуальные вопросы клинической фармакологии: фокус на полипрагмазию . . . 55

Журиков Р. В., Коваленко Л. П., Никитин С. В. Влияние производных 5-оксипиримидина и препарата сравнения Эриус на выраженность системной реакции анафилаксии и уровень иммуноглобулина Е у самцов мышей линии BALB/c . . . 56

Журиков Р. В., Алексеева С. В., Никитин С. В. Изучение эффектов производных 5-оксипиримидина на модели адъювантного артрита . . . 56

Зайкова В. Е., Федоров В. Н., Лазарянц О. Э., Петухов С. С., Вольхин Н. Н. Влияние вновь синтезированных ингибиторов карбоангидразы на поведенческие реакции мышей . . . 57

Зайнуллина Л. Ф., Илюшина Е. А., Гудашева Т. А., Вахитова Ю. В. Молекулярная фармакология миметика фактора роста нервов ГК-2 . . . 57

Зайнуллина Л. Ф., Вахитова Ю. В., Гудашева Т. А. Нейропептид цикло-*L*-пролилглицин активирует транскрипционный фактор HIF-1 . . . 58

Зайцева Е. Н., Дубищев А. В., Мунина И. И., Савирова Т. Ю. Гравитационная фармакология почек. . . . 58

Зайцева Е. Н., Шарова О. В., Масленникова Н. О., Абрамова А. А. Поиск нефропротекторов . . . 59

Захаров А. Д., Сорокина А. В., Алексеева С. В., Мирошкина И. А., Волкова А. В., Качалов К. С., Алексеев И. В., Дурнев А. Д. Изучение острой токсичности ГИЖ-298 . . . 59

Зверев Я. Ф., Филинова С. О., Мазко О. Н., Макарова О. Г.Терапевтическая эффективность ресвератрола при экспериментальной диабетической нефропатии у крыс . . . 60

Зиганшин А. У., Иванова Д. В., Зяпбаров А. М., Хайруллин А. Е., Гришин С. Н. Перспективы создания новых лекарств, действующих на P2-рецепторы (памяти профессора Джеффри Бернстока) . . . 60

Зозуля С. А., Соколов О. Ю., Кост Н. В. Влияние нейротропных препаратов на активность нейтрофильной эластазы *in vitro* . . . 61

Золотарев Ю. А., Курко О. Д., Кост Н. В., Соколов О. Ю., Зозуля С. А., Баймеева Н. В., Кондрахин Е. А., Ковалёв Г. И.Пептид HLDF-6-H проявляет нейропротекторный эффект при развитии депрессии на MPTP модели болезни Паркинсона . . . 61

Золотов Н. Н., Константинопольский М. А., Чернякова И. В., Колик Л. Г. Активность пролин-специфических пептидаз в мозге крыс при моделировании «синдрома отмены» психоактивных веществ . . . 62

Иванов С. В., Островская Р. У., Гудашева Т. А. Антидиабетическая активность дипептидного миметика фактора роста нервов . . . 62

Иванова Д. В., Зиганшин А. У. Изучение нарушений механической активности гладкомышечных изолированных тканей желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы крыс с вальпроатной моделью аутизма . . . 63

Иванова Е. А., Матюшкин А. И., Воронина Т. А. Антагонисты NMDA-рецептора уменьшают вызванное агонистом TRPV1 изменение болевой чувствительности . . . 63

Иванова Е. А., Матюшкин А. И., Воронина Т. А., Сорокина А. В., Алексеева С. В., Золотов Н. Н., Васильчук А. Г., Мирошкина И. А., Качалов К. С. Гимантан в лекарственной форме для наружного применения обладает противовоспалительным и противоболевым действием при однократном и курсовом применении . . . 64

Ивановская Е. В., Ан О. И, Мартьянов А. А., Ивановская Ю. А., Газитаева З. И., Свешникова А. Н. Теоретическое исследование фармакодинамики поперечно-сшитого продукта высокомолекулярной гиалуроновой кислоты в межклеточном матриксе . . . 64

Ивашкина Н. Ю., Дорофеева О. А., Метлина М. В. Алгоритм поиска эффективной дозировки в пилотных клинических исследованиях новых лекарственных препаратов . . . 64

Ивашова Д. М., Шредер О. В. Изучение протекторных свойств фабомотизола на потомство крыс, подвергнутых действию торфяного дыма во время беременности . . . 65

Ивкин Д. Ю., Карпушев А. В., Михайлова В. Б., Куликов А. Н., Оковитый С. В. Блокада реверсивного режима работы натрий-кальциевого ионообменника эмпаглифлозином как возможный механизм его антиаритмического эффекта . . . 65

Ионова Е. О., Барчуков В. В., Цорин И. Б., Вититнова М. Б., Столярук В. Н., Крыжановский С. А. Влияние фабоматизола на ремоделирование левого желудочка сердца при коронарогенной и некоранарогенной патологии миокарда . . . 66

Кадников И. А., Вербовая Е. Р., Логвинов И. О., Воронков Д. Н., Антипова Т. А., Воронин М. В., Середенин С. Б. Исследование фармакологических эффектов, обусловленных регуляцией MT_3 рецептора . . . 66

Калдыркаева О. С., Арзамасцев Е. В. Разработка оригинальных производных N,N-дизамещенных аминоамидов, обладающих антиаритмической активностью: результаты экспериментальных и доклинических исследований . . . 67

Калинина Т. С., Шимширт А. А., Лисицкая К. В., Волкова А. В., Кудряшов Н. В. Эффекты диазепама на асцитную карциному Эрлиха и тревожные реакции у мышей . . . 67

Калуев А. В. Экспериментальная и трансляционная нейропсихофармакология зебраданио Danio rerio . . . 68

Капица И. Г., Воронина Т. А. Антипаркинсоническая активность адамантильного производного бензимидазола АДК-1113. . . . 68

Капица И. Г., Алымов А. А., Воронина Т. А. Коррекция расстройств аутистического спектра фабомотизолом на разных этапах онтогенеза мышей линии BALB/c . . . 69

Карагодина А. Ю., Степенко Ю. В., Малородова Т. Н. Оценка функциональной активности эндотелия при моделировании эндотелиальной дисфункции L-NAME . . . 69

Каркищенко В. Н., Помыткин И. А., Каркищенко Н. Н. Пептидные активаторы экспрессии сиртуина 1 (SIRT1): новый класс противовоспалительных препаратов . . . 69

Каркищенко Н. Н., Фокин Ю. В., Люблинский С. Л. Фармакологическая регуляция когнитивных функций и интрацентральных отношений липосомированными ацетилхолином и инсулином. . . . 70

Касабов К. А., Коньков В. Г., Кудряшов Н. В., Кудрин В. С. Влияние производного пиразоло[c]пиридина ГИЖ-72 и диазепама на содержание медиаторных аминокислот при остром плавательном стрессе у мышей BALB/C и C57BL/6. . . . 70

Касьянов Е. Д., Пинахина Д. В., Незнанов Н. Г., Мазо Г. Э. Перепрофилирование лекарственных препаратов для лечения психических расстройств . . . 71

Качалов К. С., Соломина А. С., Родина А. В. Возможность применения протамина сульфата для моделирования сахарного диабета 2 типа . . . 71

Ким А. Е., Ганапольский В. П., Шустов Е. Б., Болотова В. Ц. Поиск перспективных стимуляторов работоспособности в ряду производных этаноламина, бутандиовой и трансбутеновой кислот . . . 72

Кирюхина С. В., Бочкарева Н. В., Лабунский Д. А., Кургаев Н. И., Подсеваткин В. Г. Влияние мексидола и гипербарической оксигенации на некоторые эндокринные механизмы течения хронических форм невротических расстройств . . 72

Китапова Р. Р., Назмиева К. А. Влияние гумата натрия из торфа на фагоцитарную активность крови мышей индуцированных Sp 2/0 Ag14 миеломой . . . 73

Ковалёв Г. И., Салимов Р. М., Сухорукова Н. А. Синдром дефицита внимания: моделирование, фармакология, механизм действия ноотропов . . . 73

Ковалева М. А., Даниловская Д. Д. Возможность применения принципов ARRIVE на этапе планирования доклинического исследования . . . 74

Коваленко И. В., Бережнова Т. А., Харина В. И., Ульянов И. А. Коричник китайский — перспективное сырье для создания нового антидиабетического средства . . . 74

Коваленко Л. П., Журиков Р. В., Никитин С. В., Зайнуллина Л. Ф. Влияние производных 5-оксипиримидина на опухолеобразование и содержание цитокинов в сыворотках крови у мышей с карциномой легкого Lewis и рака шейки матки РШМ-5 . . . 75

Кожевникова Л. М., Барчуков В. В., Цорин И. Б., Вититнова М. Б., Суханова И. Ф., Ионова Е. О., Крыжановский С. А. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе кардиопротективной активности N . . . 75

Козленко В. А., Целуйко К. В., Задорожний А. В., Попков В. Л., Славинский А. А., Бабичев С. А., Глечян Т. Р. Влияние композиции Содерм . . . 76

Козлов С. А., Осмаков Д. И., Андреев Я. А., Кошелев С. Г., Дьяченко И. А. Кислото-чувствительные каналы как мишени для разработки новых лекарственных препаратов . . . 76

Колик Л. Г., Гудашева Т. А., Середенин С. Б. Доклиническая разработка дипептидного анксиолитика Ранквилон, сконструированного на основе эндогенного тетрапептида холецистокинина . . . 76

Колик Л. Г., Константинопольский М. А., Колясникова К. Н., Чернякова И. В. Влияние цикло-L-пролилглицина и этилового эфира N-фенилацетилглицил-L-пролина на поведенческие признаки синдрома отмены морфина у крыс с опиатной зависимостью . . . 77

Колотьева Н. А., Казюлькин Д. Н., Куркин А. В., Аверчук А. С., Трубников А. В., Тиунов Д. А., Салмина А. Б. Синтез и изучение новых модуляторов активности НАД+-конвертирующих ферментов для управления метаболической пластичностью астроглии . . . 77

Колыванов Г. Б., Кравцова О. Ю., Литвин А. А., Бочков П. О., Грибакина О. Г., Дворянинов Д. А., Бойко С. С., Жердев В. П. Биотрансформация и фармакокинетика противосудорожного средства ГИЖ-298 у крыс . . . 78

Колясникова К. Н., Аляева А. Г., Николаев С. В., Антипова Т. А., Гудашева Т. А. Выявление роли глутаматергического и BDNF-ергического механизмов в фармакологических эффектах нейропептида циклопролилглицина . . . 78

Кондрахин Е. А., Ковалёв Г. И. Изучение рецепторного взаимодействия селанка с канальным и полиаминным сайтами NMDA-рецепторов мозга *in vitro* и *ex vivo* . . . 79

Константинопольский М. А., Чернякова И. В., Сазонова Н. М., Колик Л. Г. Сравнительная оценка эффективности низкомолекулярных миметиков 4-й петли нейротрофина-3 при купировании «синдрома отмены» морфина у крыс . . . 79

Константинопольский М. А., Чернякова И. В., Сазонова Н. М., Колик Л. Г. Пептидный миметик нейротрофина-3 повышает пороги болевой реакции у крыс при термической стимуляции ноцицепторов . . . 80

Коньков В. Г., Кудрин В. С., Наркевич В. Б., Колик Л. Г. Коррекция ноопептом вызываемых этанолом нарушений оперативной памяти у крыс: поведенческие и нейрохимические исследования . . . 80

Коньшина Т. М., Бурлуцкая А. А., Голдобина Г. В., Чугунова М. П., Вдовина Г. П. Анализ сахароснижающей активности извлечений из отечественного и импортного растительного сырья . . . 81

Корокин М. В., Гудырев О. С., Кочкаров А. А, Корокина Л. В., Таран Э. С., Коклин И. С., Лебедев П. Р. Характеристика состояния костной ткани у генетически модифицированных мышей с нарушениями энзиматической регуляции обмена стероидных гормонов . . . 81

Королев А. О., Волкова А. В., Кудряшов Н. В., Калинина Т. С. Изучение участия нейростероидного компонента в механизме действия амитриптилина . . . 82

Королева А. Р., Васильев П. М., Кочетков А. Н., Голубева А. В. Нейросетевое моделирование всасываемости через желудочно-кишечный тракт фармакологически активных соединений . . . 82

Корунас В. И., Фахретдинова А. К., Абзалилов Т. А., Валиуллина З. А., Баширова Л. И. Кардиопротективная активность новых тиентансодержащих производных ксантина . . . 83

Косолапов В. А., Спасов А. А., Бабков Д. А., Соколова Е. В., Смирнов А. В., Чарушин В. Н., Русинов Г. Л., Овчинникова И. Г. , Федорова О. В.Поиск средств для регуляции цитокинового шторма . . . 83

Кост Н. В., Черемных Е. Г., Позднякова А. Н., Соболева Л. В., Соколов О. Ю., Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф. Изучение биологической активности лекарственных препаратов с использованием инфузорий *Tetrahymena pyriformis* . . . 83

Котельникова С. О., Садовский М. С., Крайнева В. А., Вальдман Е. А. Антидепрессивный эффект соединения ГМЛ-3 — лиганда транслокаторного белка TSPO в модели «выученная беспомощность» у беспородных крыс . . . 84

Кочетов А. Г.Тромболитическая терапия у больных с ишемическим инсультом: взаимосвязь концентрации фибриногена и геморрагических осложнений . . . 84

Кошечкин К. А., Яворский А. Н. Новые возможности применения искусственного интеллекта в фармакологии . . . 85

Кравцова О. Ю., Литвин А. А., Колыванов Г. Б., Жердев В. П. Метаболизм потенциального кардиопротектора АЛМ-802 у крыс . . . 85

Крайнева В. А., Золотов Н. Н., Котельникова С. О., Воронина Т. А Влияние ингибитора пролилэндопептидазы на нарушения памяти и структуры «сон-бодрствование» у старых крыс. . . . 86

Крупицкий Е. М., Звартау Э. Э., Блохина Е. А. Исследования эффективности и безопасности применения налтрексона в различных лекарственных формах для лечения синдрома зависимости от опиоидов . . . 86

Крыжановский С. А., Симоненко С. А., Вититнова М. Б., Цорин И. Б. К возможности оценки кровоснабжения очага ишемии у крыс: Влияние фабомотизола . . . 87

Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Столярук В. Н., Вититнова М. Б. Плейотропные (кардиотропные) эффекты анксиолитика фабомотизола . . . 87

Крылова И. Д., Муминов Д. Д., Габдрахимова Р. А., Назмиева К. А., Завадич К. А. Смесь липидов как растворитель малорастворимых веществ для доклинической оценки потенциальных антиагрегантов и антикоагулянтов . . . 88

Куделина О. М., Ганцгорн Е. В., Сафроненко А. В., Каплиев А. В., Батюшина А. М. Лекарственно-индуцированная ототоксичность как актуальная проблема фундаментальной и клинической фармакологии . . . 88

Кудрин В. С., Наркевич В. Б., Бояркин В. С., Капица И. Г., Воронина Т. А. Изучение формирования нарушений моноаминергических систем мозга самцов крыс Вистар в условиях модели аутизма, вызванной пренатальным введением пропионовой кислоты. . . . 88

Кудряшов Н. В., Волкова А. В., Шимширт А. А., Козин Я. С., Наплёкова П. Л., Гудашева Т. А., Воронина Т. А. Антикомпульсивная активность дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 . . . 89

Кузеванова А. Ю., Коротаева А. А., Макарова Д. М., Маслов М. А., Алимов А. А. Доклинические исследования препарата на основе таргетных малых интерферирующих РНК для терапии рака прямой кишки. . . . 89

Кузубова Е. В., Радченко А. И., Краюшкина А. М., Чапров К. Д. Анализ модели миодистрофии миоши в поведенческом тесте «вынужденное плавание с грузом» . . . 90

Кузьмин И. И., Платова А. И., Мирошниченко И. И. Кросс-валидация количественного определения феназепама и его активного метаболита. . . . 90

Кулакова А. В., Жанатаев А. К., Дурнев А. Д. Оценка антимутагенной активности комбинаций лекарственных антимутагенов . . . 91

Курбанов Р. Д., Абрамова Е. В., Воронин М. В. Влияние эмоционально-стрессового воздействия и анксиолитиков на рецепторные свойства шаперона Sigma1R . . . 91

Курдюмов И. Н., Гнездилова А. В., Грецкая Н. М., Безуглов В. В. Влияние N-арахидоноил-ГАМК и конъюгата ГАМК с простагландином E_2 на кровоснабжение мозга крыс в условиях геморрагического поражения мозга. . . . 92

Курза Е. В., Ганьшина Т. С., Косточка Л. М. Поиск новых противомигреневых препаратов с цереброваскулярной антисеротониновой активностью . . . 92

Курко О. Д., Топникова М. Н., Долотов О. В., Гривенников И. А. Влияние кортикостерона, норадреналина, кортиколиберина и альфа-МСГ на жизнеспособность клеток и экспрессию генов, связанных с развитием депрессии, в культуре крысиной астроглиомы линии С6 . . . 93

Кучерявенко А. Ф., Спасов А. А., Смирнов А. В., Чарушин В. Н., Русинов Г. Л., Распутин Н. И., Сиротенко В. С., Гайдукова К. А., Усков Г. М. Производные пиримидина- новый класс прямых оральных антикоагулянтов. . . . 93

Лебедев П. Р. Развитие атеросклеротических поражений у мышей с нокаутом ApoE (ApoE-/-), содержащихся на стандартной и западной диете . . . 93

Левченкова О. С., Новиков В. Е., Воробьева В. В., Кулагин К. Н. Изменение скоростей дыхания и активности сукцинатдегидрогеназы в митохондриях мозга под действием комбинированного прекондиционирования с амтизолом при ишемии головного мозга . . . 94

Лисицын А. А., Маликова А. Д., Жанатаев А. К., Дурнев А. Д. Антигенотоксический эффект аспартама и бетаина на модели стрептозоцинового диабета у мышей. . . . 94

Литасова Е. В., Ильин В. В., Пиотровский Л. Б. Наноструктуры углерода в фармакологии . . . 95

Литвин А. А., Колыванов Г. Б., Кравцова О. Ю., Грибакина О. Г., Бочков П. О., Жердев В. П. Особенности распределения димерного дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 у крыс . . . 95

Литвинов Р. А., Васильев П. М., Озеров А. А., Гурова Н. А., Науменко Л. В., Ибрагимова У. М., Валуйский Н. В., Жукова К. И., Штырлин Ю. Г., Жуковская О. Н., Морковник А. С., Русинов В. Л., Русинов Г. Л. Основные направления фармакологической стабилизации внеклеточного матрикса. . . . 96

Литвинова С. А., Воронина Т. А., Яковлева А. А., Гладышева Н. А. Фармакологическая разработка новых оригинальных противосудорожных средств . . . 96

Литвинова С. А., Гладышева Н. А., Калинина Т. С. Особенности пароксизмальной активности у мышей самцов C57Black/6 на фоне вызванной купризоном миелинизации мозолистого тела (модель рассеянного склероза) 97

Логвинов И. О., Николаев С. В, Антипова Т. А., Сазонова Н. М., Тарасюк А. В., Антипов П. И., Гудашева Т. А. Стереоспецифичность нейропротекторного действия ГТС-301, димерного дипептидного миметика нейротрофина-3 *in vitro* . 97

Ломсадзе И. Г., Задорожний М. А., Хейгетян А. В., Попков В. Л., Шамаль Л. Л., Селецкая В. В. Влияние композиции Содерм. 98

Лузина О. А., Охина А. А., Рогачёв А. Д., Корниенко Т. Е., Захаренко А. Л., Попова Н. А., Николин В. П., Салахутдинов Н. Ф., Лаврик О. И. Изучение фармакокинетики ингибитора Tdp1 для усиления противоопухолевого эффекта при лечении карциномы легких Льюис у мышей его комбинацией с топотеканом 98

Лупанова И. А, Курманова Е. Н., Шишканов Д. В., Ферубко Е. В., Мизина П. Г. Оценка фармакологической активности экстракта серпухи венценосной в опытах *in vitro* и *in vivo*. 98

Лучинин Е. А., Журавлева М. В., Шелехова Т. В., Богова В. С., Лучинина Е. В. Применение фармакоэкономических методов для оптимизации лекарственной терапии множественной миеломы 99

Макаренко И. Е., Носков С. М., Банко В. В. Рандомизированное сравнительное исследование фармакодинамики и фармакокинетики биоаналога ромиплостима GP40141 и эталонного ромиплостима у здоровых добровольцев мужского пола . . 100

Макарова Л. М., Погорелый В. Е., Приходько М. А. К вопросу создания нейропротекторного лекарственного средства на основе винпоцетина и глицина 100

Малородова Т. Н., Патраханов Е. А., Рабиза К. Ю., Карагодина А. Ю., Дейкин А. В., Покровский М. В. Подходы к выявлению рестриктивной кардиомиопатии у мышей с мутациями в гене FLNC 101

Мальцев Д. В., Таран А. С., Скрипка М. О., Мирошников М. В., Диваева Л. Н., Кузьменко Т. А., Морковник А. С. Диазепинобензимидазолы — новый класс для поиска соединений с акнсиолитической активностью 101

Мариевский В. Е., Кадников И. А., Зайнуллина Л. Ф. Изучение поведенческих и нейрохимических эффектов ладастена на модели паркинсонического синдрома *in vivo* 102

Маркеев В. Б., Тишков С. В., Блынская Е. В. Сравнительное исследование способов микронизации ГМЛ-3 102

Маркин С. С., Семенов А. М., Иванов С. В. Десятилетний опыт применения лекарственного препарата Фортелизин . . 103

Масленников Д. В., Гнездилова А. В., Курдюмов И. Н. Влияние пикамилона и эфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она на мозговое кровообращение в условиях сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца 103

Махаева Г. Ф., Ковалёва Н. В., Рудакова Е. В., Болтнева Н. П., Лущекина С. В., Прошин А. Н., Серков И. В., Бачурин С. О. Создание мультитаргетных препаратов терапии нейродегенеративных заболеваний на основе ипидакрина . . 104

Медведев О. С., Иванова А. Ю., Белоусова М. А., Оболенская О. Н., Куропаткина Т. А., Романихин Ф. И. Мишени для фармакологической коррекции функций микробиоты кишечника. 104

Метлина М. В., Дорофеева О. А., Ивашкина Н. Ю., Чепелюк А. А. Роль активирующего компонента в действии анксиолитиков при генерализованном тревожном расстройстве 105

Минаев С. В. Производственная площадка как неотъемлемая часть реализации концепции Качество путем разработки (Quality by Design) 105

Мирзоян Р. С., Ганьшина Т. С., Гнездилова А. В., Курза Е. В., Курдюмов И. Н., Масленников Д. В. Новое в фармакологии цереброваскулярных расстройств и мигрени 106

Мирошкина И. А. М., Цорин И. Б., Колик Л. Г., Крыжановский С. А. К механизму кардиопротективного действия фабомотизола при алкогольной кардиомиопатии у крыс 106

Мирошкина И. А., Сорокина А. В., Кожевникова Л. М., Цорин И. Б., Крыжановский С. А.Морфологические особенности и молекулярные механизмы кардиопротективного действия фабомотизола при ишемическом повреждении миокарда у крыс 107

Мирошкина И. А., Григоркевич О. С., Цорин И. Б., Сорокина А. В., Мокров Г. В., Крыжановский С. А. К механизму действия селективного ингибитора матриксной металлопротеиназы 2 типа 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-L-пролина 107

Моисеева И. Я., Панина Е. С., Родина О. П., Елистратов Д. Г. Влияние природных остеопротекторов на показатели кальциевого гомеостаза и липидного спектра у женщин с артериальной гипертензией репродуктивного возраста и в период менопаузы 108

Мокров Г. В. Мишень-ориентированный подход к дизайну новых потенциальных нейропсихотропных и кардиотропных средств 108

Мокров Г. В., Барчуков В. В., Крыжановский С. А. Дизайн, синтез и фармакологическое изучение мультитаргетных биароматических кардиопротекторов 109

Мурашев А. Н. Разработка, регистрация и производство отечественных терапевтических средств для лечения генетических заболеваний 109

Мыльников П. Ю., Селезнев С. В., Щулькин А. В., Якушева Е. Н., Никулина Н. Н. Терапевтический лекарственный мониторинг при артериальной гипертензии 110

Надорова А. В., Григоревских Е. М., Колик Л. Г. Анксиолитическая активность дипептидного миметика 2-й петли BDNF не зависит от его взаимодействия с TrkB-рецепторами . . . 110

Надорова А. В., Чернякова И. В., Колясникова К. Н., Колик Л. Г. Низкомолекулярный линейный аналог цикло-L-пролилглицина увеличивает пороги болевой реакции у мышей C57Bl/6 при термической стимуляции . . . 110

Назаренко Н. А., Громова Л. Е., Качурина А. А., Платонов К. А. Анализ динамики маркеров креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа . . . 111

Налётов С. В., Налётова О. С., Алесинский М. М., Сердюк Е. Б., Налётова Е. Н., Сидоренко И. А. Гипертоническая болезнь у жителей Донецка, перенесших COVID-19. Фармакоэпидемиологические аспекты . . . 111

Налётова О. С., Алесинский М. М., Налётов С. В., Коровка И. А., Налётова Е. Н., Твердохлеб Т. А.Кверцетин/дигидрокверцетин в составе антигипертензивной фармакотерапии: фармакоэкономические аспекты . . . 112

Наплёкова П. Л., Кудряшов Н. В., Волкова А. В., Шимширт А. А. Валидация модели компульсивноподобного поведения вызванного 8-OH-DPAT у мышей. . . . 112

Наркевич В. Б., Кудрин В. С., Алымов А. А., Капица И. Г., Касабов К. А. Нейрохимическое изучение формирования нарушений моноаминергических систем мозга самок мышей потомства линии BALB/C в условиях вальпроатной модели аутизма . . . 113

Науменко Л. В., Говорова Ю. А., Таран А. С., Литвинов Р. А., Смирнов А. В., Русинов В. Л., Великородная Ю. И. Влияние производного пиразоло[5, 1-c]-1,2,4-триазина на отдаленные нарушения структуры и функции глаза при экспериментальном сахарном диабете . . . 113

Никитин Д. О., Семина И. И. Изучение влияния КАПАХ на когнитивные функции, процессы памяти и поведение самцов и самок крыс в сравнении с мемантином и ривастигмином . . . 114

Никитина И. Л., Гайсина Г. Г., Никитина Е. А., Муфазалова Н. А. Коррекция депрессивноподобного состояния, вызванного хроническим социальным стрессом, с помощью нового производного 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида. . . . 114

Никифоров Д. М., Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А. Спектр фармакологической активности димерного дипептидного миметика 4-й петли NT-3 ГТС-302. . . . 115

Николаев С. В., Антипова Т. А., Логвинов И. О., Антипов П. И., Колясникова К. Н., Гудашева Т. А. Влияние ЦПГ на содержание нейротрофинов BDNF и NGF и синтез белка-шаперона HSP70 в условиях глутаматной и 6-ОНДА токсичности *in vitro* . . . 115

Новиков В. Е., Аверченков В. М. Акаризакс в лечении аллергического ринита: переносимость и нежелательные реакции 116

Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Фармакологическая коррекция адаптации пациентов к полным съемным зубным протезам 116

Оковитый С. В., Приходько В. А. Гепатопротекторы: эволюция от плейотропного к таргетному действию. . . . 117

Осман Э., Сиротенко В. С., Лозинская Н. А. Влияние производного 2-оксиндола соединения К-167 на продукцию тромбоксана B_2 . . . 117

Павленко Е. В., Пархоменко Е. Д., Аниканова Т. В., Бурцев А. Р., Малородова Т. Н., Покровская Т. Г. Моделирование эндотелиальной дисфункции с помощью внутрижелудочного введения метионина у мышей . . . 118

Павлова С. И. Новые фармакологические подходы при заболеваниях, сопровождающихся иммунологической агрессией. . 118

Панина Е. С., Моисеева И. Я., Кустикова И. Н., Елистратов Д. Г. Влияние природных остеопротекторов и антиоксидантов на структурно-функциональные параметры сосудистой стенки у женщин с артериальной гипертензией репродуктивного возраста и в период менопаузы . . . 119

Пантилеев А. С., Мокров Г. В., Рыбина И. В., Яркова М. А. Дизайн, синтез и изучение анксиолитической активности новых пирроло[1, 2-*a*]пиразин-содержащих лигандов TSPO . . . 119

Патраханов Е. А., Покровский В. М., Карагодина А. Ю., Екимова Н. В., Воронина Д. Г., Сушкова Д. Н., Лебедев П. Р., Жунусов Н. С., Степенко Ю. В. Создание экспериментальной модели рестриктивной кардиомиопатии у мышей линии FLNC . . . 120

Пекельдина Е. С., Цорин И. Б., Ефимова А. О., Сазонова Н. М., Крыжановский С. А. Влияние пептидного фрагмента β-изгиба 4-ой петли NGF — соединения ГК-2 на микроциркуляцию крови в ишемизированной скелетной мышце. . . 120

Перепелкина О. В., Полетаева И. И. Изменения поведения у мышей двух линий с разным весом мозга в ответ на ряд фармакологических-препаратов . . . 120

Перфильев М. А., Васильев П. М., Мальцев Д. В., Кочетков А. Н., Магомедова К. Р., Исаева Ю. В. Поиск *in silico* соединений с психотропной активностью с использованием нейросетевого моделирования . . . 121

Петухов С. С., Федорова Е. В., Ивановский А. С., Лазорянц О. Э., Тюшина А. Н. К вопросу о моделировании глаукомы у кроликов . . . 121

Пиотровский Л. Б., Брусина М. А. NMDA-рецептор как фармакологическая мишень. . . . 122

Плигина К. Л., Жанатаев А. К., Дурнев А. Д. Активность бутирилхолинэстеразы как специфический маркер злокачественной трансформации клеток Bhas42 . . . 122

Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А., Середенин С. Б. Фармакологическое обоснование разработки низкомолекулярных миметиков NGF и BDNF в качестве средств лечения ишемического инсульта . . . 123

Погорелый В. Е., Макарова Л. М. Методический подход к изучению корректоров церебральной постишемической патологии в эксперименте . . . 123

Покровский В. М., Патраханов Е. А., Степенко Ю. В. Карагодина А. Ю., Казбан Н. Е., Лебедев П. Р. Сравнительное исследование проникновения rhHSP70 человека, меченного . . . 124

Полозкова В. А., Трещалин М. И., Щекотихин А. Е., Переверзева Э. Р. Оценка нейротоксичности противоопухолевого препарата антрафуран . . . 124

Попельницкая Н. О., Успенская М. Е., Федотчева Т. А., Павлик Т. И., Шимановский Н. Л. Цитопротекторное действие стероидных гормонов разных классов и их производных . . . 125

Попугаева Е. А., Зернов Н., Веселовский А. В., Поройков В. В., Мелентьева Д. М., Большакова А. В. Производное бензопирана — прототип лекарственного препарата для ограничения синаптической дисфункции при болезни Альцгеймера . . . 125

Поройков В. В., Дружиловский Д. С., Бизюкова Н. Ю., Веселовский А. В., Глориозова Т. А., Гомазков О. А., Дмитриев А. В., Иванов А. С., Иванов С. М., Ионов Н. С., Карасев Д. А., Колодницкий А. С., Лагунин А. А., Погодин П. В., Рудик А. В., Савосина П. И., Соболев Б. Н., Столбов Л. А., Сухачев В. С., Такташев Р. Р., Таланова А. В., Тарасова О. А., Филимонов Д. А. Подходы к репозиционированию лекарств для терапии COVID-19: *in silico, in vitro, in vivo* и в клинике . . . 126

Приходько В. А., Оковитый С. В. Коррекция гипераммониемии для восстановления функции нейромоторного аппарата при неалкогольном стеатогепатите . . . 126

Радченко А. И., Кузубова Е. В., Чапров К. Д., Корокин М. В. Исследование уровня тревожности мышей трансгенной линии APP . . . 126

Роговский В. С., Загидуллина А. И., Шимановский Н. Л. Перспективы применения уролитина А в качестве терапии, изменяющей течение онкологических заболеваний . . . 127

Родина А. В., Соломина А. С. ГК-2 корректирует морфологические характеристики сперматозоидов крыс у крыс с сахарным диабетом 2 типа . . . 127

Романов Б. К., Алпатов С. П., Алушкина М. А., Борозденко Д. А., Буянова Н. М., Ганшина И. В., Гончар Д. И., Дибирова Г. О., Дмитриева Н. Б., Калинина Е. В., Кириллова А. В., Киселева Н. М., Кондрахин А. П., Кочетов А. Г., Кукушкин Г. В., Ляхман Д. Н., Максимов М. Л., Маркина Е. В., Милешина С. Е., Соколов А. С., Соловьева А. Е., Туаева Е. М., Цицуашвили М. Д., Шнайдер К. О., Юров Д. Е. Глобальный фармаконадзор . . . 128

Ромащенко О. В., Хохлов А. Л., Алфёров П. К., Грищенко Н. Д., Надеждин С. В., Румбешт В. В., Стаценко Л. В., Лаптева И. А., Ветрова Е. К. Прогностическая значимость липидного профиля для проявления цитопротекторной активности метаболических корректоров у пациентов с ишемической болезнью сердца . . . 129

Рощевская И. М., Смирнова С. Л., Барчуков В. В., Цорин И. Б., Вититнова М. Б., Крыжановский С. А. Начальная желудочковая активность при экспериментальном моделировании алкоголь — обусловленных повреждений миокарда . 129

Рощевская И. М., Смирнова С. Л., Барчуков В. В., Цорин И. Б., Крыжановский С. А. Влияние соединения АЛМ-802 на деполяризацию предсердий и желудочков сердца в острейшую фазу инфаркта миокарда . . . 129

Савинкова Е. В., Капица И. Г., Воронина Т. А. Сравнение эффектов вальпроата натрия при пренатальном и постнатальном введении на поведенческие показатели крыс Вистар . . . 130

Садовский М. С., Котельникова С. О., Маркеев В. Б., Минаев С. В. Оценка антидепрессивных свойств лекарственных форм ГМЛ-3, различающихся составом растворителей, в тесте вынужденного плавания по Порсолту . . . 130

Садовский М. С., Зайнуллина Л. Ф., Мокров Г. В., Вахитова Ю. В. Анализ механизмов действия лиганда TSPO ГМЛ-3 в модели индуцированного липополисахаридом повреждения клеток . . . 131

Сазонова Н. М., Мельникова М. В., Тарасюк А. В., Никифоров Д. М., Ребеко А. Г., Антипов П. И., Гудашева Т. А. Синтез диастереомеров низкомолекулярного миметика нейротрофина-3 дипептида ГТС-301 и изучение их антидепрессантоподобной активности . . . 131

Самородов А. В., Халиуллин Ф. А., Валиуллина З. А. 7-тиетанилсодержащие ксантины — перспективный класс антиагрегационных веществ . . . 132

Сароянц Л. В., Юшин М. Ю., Тырков А. Г., Самотруева М. А. Микробиологический скрининг соединений с потенциальной антимикобактериальной активностью . . . 132

Сафроненко А. В., Куделина О. М., Ганцгорн Е. В., Бураева М. Х.-Б., Бураева М. Х.-Б. Проблемы таргетной и иммунной фармакотерапии меланомы редкой локализации . . . 132

Семелева Е. В., Блинова Е. В., Тумутолова О. М., Куторкина Е. А., Пакина В. А., Шимановский Д. Н. Противоопухолевая активность производных пиридинкарбоновых кислот на ксенографтных моделях EGFR-экспрессирующих неоплазий человека . . . 133

Семина И. И., Никитин Д. О., Валеева Е. В. Изучение возможности коррекции нарушений поведения в вальпроатной модели аутизма у крыс 2-хлорэтокси-пара-N- диметиламинофенилфосфорил- ацетогидразидом (КАПАХ) . . . 133

Сергеева М. С., Грушевская Л. Н., Гаевая Л. М., Денисенко Е. Д., Устинова М. И., Минаев С. В. Изучение стабильности субстанции нового оригинального соединения с противосудорожной активностью ГИЖ-298 в условиях стресс-испытаний . . . 134

Симоненко С. А., Цорин И. Б, Крыжановский С. А. Влияние фабомотизола на микроциркуляцию крови в модельных экспериментах, воспроизводящих эндотелиальную дисфункцию у крыс . . . 134

Сиротенко В. С., Чупахин О. Н., Кучерявенко А. Ф., Смирнов А. В., Цейтлер Т. А., Сидорова Л. П., Гайдукова К. А., Великородная Ю. И. Антитромботическая активность производного 1,3,4-тиадиазина на модели артериального и венозного тромбоза . . . 135

Смирнов В. В., Батищева Г. А., Гриднев Н. С. Генотипирование и фенотипирование пациентов с бронхиальной астмой 135

Смирнов Н. А., Хохлов А. Л., Федоров В. Н., Куликов С. В., Вальмонт Д. Ю., Самарина Е. И. Экспериментальная оценка гепато-, нефро- и панкреопротекторной активности некоторых пептидных препаратов в условиях воздействия токсических дозировок противотуберкулёзных средств . . . 136

Смирнов Н. А., Хохлов А. Л. , Федоров В. Н., Корсаков М. К. , Куница З. А. , Вольхин Н. Н. , Леонова О. В., Сулейманов С. Ш. , Вдовиченко В. П. Поиск противоревматических средств среди производных дигидроизоксазолкарбоновой кислоты . . . 136

Смирнова С. Л., Рощевская И. М., Барчуков В. В., Цорин И. Б., Крыжановский С. А. Деполяризация предсердий у крыс на модели алкогольной кардиомиопатии при сочетанном действии курсового приема фабомотизола и соединения АЛМ-802 . . . 137

Соломина А. С., Плигина К. Л., Родина А. В. Оценка генотоксических эффектов и отклонений в поведении у потомства крыс в модели перинатальной иммунной активации . . . 137

Сорокина А. В., Мирошкина И. А., Алексеев И. В., Колик Л. Г., Дурнев А. Д. Оценка нейротоксического действия этанола с помощью микроскопического исследования структур головного мозга у крыс . . . 138

Сорокина Ю. А., Ловцова Л. В. Клиническое значение генетического полиморфизма мембранного транспортёра при антиатеросклеротической терапии у пациентов сахарного диабета 2 типа, перенесших новую коронавирусную инфекцию . . . 138

Спасов А. А., Елисеева Н. В., Лифанова Ю. В., Гречко О. Ю., Васильев П. М., Жуковская О. Н., Морковник А. С. Смещенные опиоидные анальгетики — новый класс обезболивающих средств . . . 139

Стаханова А. А., Голубович В. П., Воскресенская О. Г. Купирование негативного влияния вальпроатной кислоты неонатальным введением Ac-D-MPRG в модели расстройства аутистического спектра . . . 139

Стаценко Е. В., Задорожний М. А., Хейгетян А. В., Попков В. Л., Раваева М. Ю., Чуян Е. Н., Литвинова Н. Г., Крючкова М. А. Влияние композиции Содерм . . . 140

Степенко Ю. В., Шмигерова В. С., Покровская Т. Г. Изучение нейропротективной активности агониста эритропоэтинового гетерорецептора EPOR/CD131 — ARA 290 при моделировании таупротеинпатии . . . 140

Столярук В. Н., Барчуков В. В., Зинченко В. П., Цорин И. Б., Теплов И. Ю., Вититнова М. Б., Мокров Г. В., Крыжановский С. А. Изучение рецепторных механизмов кардиопртективного действия N . . . 141

Судаков В. А., Шимановский Н. Л. Снижение риска развития нежелательных эффектов лекарственных средств с помощью искусственного интеллекта . . . 141

Сурина Н. М., Гюнтнер С. М., Решетникова А. А., Федотова И. Б., Полетаева И. И. Развитие фармакорезистентности у крыс линии Крушинского – Молодкиной . . . 142

Суханов И. М., Доротенко А. Р., Савченко А. А. Развитие толерантности к стимулирующему действию ингибиторов фосфодиэстеразы 10А на двигательную активность . . . 142

Сухорукова Н. А., Васильева Е. В., Салимов Р. М., Ковалёв Г. И. Сравнительное изучение фармакологических эффектов препаратов рацетамовой группы при экспериментальном моделировании синдрома дефицита внимания . . . 142

Сысоев Ю. И., Шиц Д. Д., Пучик М. М., Приходько В. А., Оковитый С. В. Электрокортикография в нейрофармакологических исследованиях на мелких лабораторных животных . . . 143

Таран А. С., Науменко Л. В., Шевченко А. А., Бабков Д. А., Морковник А. С., Жуковская О. Н., Лозинская Н. А. Направленный поиск соединений, снижающих внутриглазное давление, среди изостеров мелатонина . . . 143

Тарасюк А. В., Сазонова Н. М., Мельникова М. В., Помогайбо С. В., Гудашева Т. А. Дизайн и синтез нового оригинального дипептидного миметика 4-й петли нейротрофина-3 ГТС-302 . . . 144

Таубэ А. А. Эффективность применения баз данных о межлекарственных взаимодействиях . . . 144

Тишков С. В., Блынская Е. В., Алексеев В. К. Применение двумерной печати для получения персонализированных пленок, диспергированных в полости рта на основе 2-этил-3-метилгидроксипиридина сукцината . . . 145

Тишков С. В., Блынская Е. В., Виноградов В. П., Алексеев К. В. Использование аддитивной (3D-печати) для получения персонализированных флотирующих систем . . . 145

Трегуб П. П., Бредихин Д. А., Салмина А. Б., Коврижина А. Р. Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера при комбинации гиперкапнически-гипоксических тренировок с препаратом IQ-1 . . . 146

Трубчанина Ю. А., Земскова В. А, Бережнова Т. А, Земсков А. М Клинико-лабораторная эффективность иммуно-метаболической терапии . . . 147

Тюренков И. Н., Бакулин Д. А., Смирнов А. В., Снигур Г. Л., Великородная Ю. И., Борисов А. В., Абросимова Е. Е. Антидиабетический потенциал производных ГАМК и альфа-пирролидона . . . 147

Тюшина А. Н. Фармакологические свойства производных бензосульфонамидов: влияние на уровень внутриглазного давления у интактных кроликов . . . 148

Ульченко Д. Н., Земляная О. А., Милойкович Л. А. Цитотоксическое действие прогестинов, глюкокортикоидов и диклофенака на опухолевые клетки . . . 148

Ураков А. Л. Пиолитики: История перепрофилирования антисептиков и разработки в России «противогнойных» лекарственных средств . . . 148

Ураков А. Л., Уракова Н. А., Фишер Е. Л., Щемелева А. А., Столяренко А. П., Ягудин И. И., Сунцова Д. О., Мухутдинов Н. М. Внутрилегочный теплый щелочной раствор перекиси водорода как альтернатива ЭКМО . . . 149

Усачева Н. Э., Новиков В. Е., Мякишева Т. В. Фармакоэкономика туберкулезной инфекции у детей . . . 149

Федоров В. Н., Вдовиченко В. П., Сулейманов С. Ш. Пептидные каскадные процессы как точка приложения лекарственных средств . . . 150

Федотова И. Б., Сурина Н. М., Полетаева И. И. Модуляция проявлений аудиогенной эпилепсии грызунов фармакологическими агентами разных групп . . . 150

Федотова Ю. О., Цейликман В. Э. Разработка новых методов фармакоррекции посттравматического стрессорного расстройства на основании индивидуального прогноза терапевтического ответа . . . 151

Филимонова М. С., Шимановский Н. Л. Исследование влияния глицирризиновой кислоты на жизнеспособность клеток аденокарциномы шейки матки линии HeLa при разных концентрациях половых стероидных гормонов . . . 151

Фирстова Ю. Ю., Ковалёв Г. И. Оценка мембранотропных свойств пирацетама в экспериментах *in vitro*/ *ex vivo* . . . 152

Хвостов М. В., Гладкова Е. Д., Борисов С. А., Федотова М. С., Жукова Н. А., Маренина М. К., Мешкова Ю. В., Лузина О. А., Толстикова Т. Г., Салахутдинов Н. Ф. 9-N производные берберина и тетрагидроберберина как перспективные гипогликемические агенты . . . 152

Хохлов А. Л., Федоров В. Н., Корсаков М. К., Шетнев А. А. Селективные ингибиторы карбангидразы — потенциальные противоглаукомные средства . . . 153

Хохлов П. П., Блаженко А. А., Комлев А. С., Петрова П. Е., Шамова О. В., Бычков Е. Р., Лебедев А. А., Шабанов. П. Д. Синтетические аналоги пептидов кисспептинов обладают фармакологическими свойствами природных пептидов . . . 153

Цема М. М., Шелемех О. В., Задорожний А. В., Попков В. Л., Бабичев С. А., Лебедева С. А., Зеленская А. В., Галенко-Ярошевский П. А. (мл.), Уваров А. В., Товкач Ю. В., Сергеева А. В. Эффективность цинксодержащего производного N-изопропенилимидазола при экспериментальном эндодонто-пародонтальном поражении у крыс . . . 154

Цорин И. Б., Барчуков В. В., Зинченко В. П., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Мокров Г. В., Крыжановский С. А. Скрининг кардиотропной активности в ряду линейных и циклических алкоксифенилтриазаалканов с целью выявления соединения — лидера и его дальнейшее доклиническое фармакологическое изучение. . . . 154

Цорин И. Б., Ионова Е. О., Симоненко С. А., Вититнова М. Б., Крыжановский С. А. Микроциркуляция крови в органах и тканях крыс в условиях трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии . . . 155

Чапленко А. А., Яворский А. Н. Международные подходы к регулированию обращения лекарственных препаратов на основе синтетических олигонуклеотидов . . . 155

Чепелюк А. А., Дорофеева О. А., Виноградова М. Г., Метлина М. В., Курбатов А. А. Возможности использования компьютеризированных методик в исследовании внимания при депрессивных расстройствах . . . 156

Чепелюк А. А., Дорофеева О. А., Виноградова М. Г., Метлина М. В., Курбатов А. А. Исследование зрительно-моторной координации и зрительно-пространственной функции при депрессивных расстройствах . . . 156

Черных И. В., Копаница М. А., Щулькин А. В. Исследование механизмов противоопухолевой активности наночастиц золота *in vitro* . . . 157

Чистякова Е. Ю., Лисицкий Д. С., Оковитый С. В. Влияние производных диметиламиноэтанола на двигательную и исследовательскую активность мышей в тесте «открытое поле» . . . 157

Шабанов П. Д., Лебедев А. А. Пептидные антагонисты орексина и грелина как перспективные средства лечения болезней зависимости . . . 158

Шангин С. В., Литвинова С. А., Вахитова Ю. В., Середенин С. Б. Изучение влияния лигандов Sigma1R на фармакологические эффекты, опосредуемые ГАМК$_A$-рецепторами . . . 158

Шапкин А. Г., Суфианова Г. З., Хлёсткина М. С., Аргунова Г. А., Ищенко Т. В., Хохлявин Р. Л., Шелягин И. С. Исследование цитидин-5-дифософхолина при ишемии головного мозга . . . 159

Шевцова Е. Ф., Веселов И. М., Виноградова Д. В., Бачурин С. О. Роль исследования влияния на функции митохондрий при первичном скрининге потенциальных лекарственных препаратов . . . 159

Шевченко О. А., Должиков А. А. Фармакологические эффекты эндотелиопротективной терапии ресвератролом в модели постменопаузального остеопороза . . . 160

Шимширт А. А., Калинина Т. С. Особенности действия афобазола на тревожные реакции, обусловленные диклофенаком, у мышей самцов BALB/c . . . 160

Шмигерова В. С., Степенко Ю. В., Покровская Т. Г. Влияние фармацевтической композиции HAEE-Zn-HSA на пространственное обучение и память у трансгенных мышей P301S Tau . . . 161

Шредер О. В., Таубэ А. А., Мокрова Е. Д., Забродина В. В. Биостатистический анализ и моделирование при направленном поиске фармакологических корректоров тератогенеза . . . 161

Шугаева К. Я., Магомедова З. Ш. Клиническая эффективность ривароксабана в лечении пациентов с COVID-19 . . . 162

Щеблыкина О. В., Костина Д. А., Покровский М. В., Стоянова Н. Г., Автина Т. В., Кондрашов М. М. Оценка эффективности фармакологической коррекции постконтрастного острого повреждения почек у модельных мышей деалкоголизированными винами Черноземья с высоким содержанием резвератрола . . . 162

Щулькин А. В., Ерохина П. Д., Мыльников П. Ю., Котлярова М. С., Гончаренко А. В., Якушева Е. Н. Создание клеточных линий для исследования фармакокинетики лекарственных веществ *in vitro* . . . 163

Ягубова С. С., Чернышевская М. А., Островская Р. У. Анализ эффектов низкомолекулярного миметика NT-3 на стрептозотоциновой модели диабета . . . 163

Яковлев Д. С., Серёгина М. С., Науменко Л. В., Таран А. С., Сиротенко В. С., Мальцев Д. В., Скрипка М. О., Спасов А. А. Лиганды аденозиновых рецепторов: переоценка клинического потенциала, перспективы поиска и фармакологического изучения . . . 164

Яковлев И. Б., Баранов Д. А., Иванченко Н. С. Клиническая фармакология и клиническая фармация: две стороны одной медали или нет? . . . 164

Яковлева А. А., Литвинова С. А., Гладышева Н. А., Воронина Т. А. Изучение антиэпилептогенных эффектов фенозановой кислоты на модели генетической эпилепсии . . . 165

Яковлева А. А., Литвинова С. А., Наркевич В. Б., Касабов К. А., Кудрин В. С. Противосудорожные и нейрохимические эффекты фенозановой кислоты в тесте максимального электрошока и оценка ее взаимодействия с вальпроевой кислотой и карбамазепином . . . 165

Якушева Е. Н., Транова Ю. С., Поветко М. И, Коняхин Е. А., Мыльников П. Ю., Щулькин А. В. Тестирование лекарственных веществ на принадлежность к субстратам и модуляторам активности белка-транспортера ABCG2 . . . 166

Яровой С. К. Комбинированная (многокомпонентная) антибактериальная терапия . . . 166