



2023 Том / Volume XI

№ 6

Научно-практический журнал
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACY & PHARMACOLOGY



Обзоры, лекции
Reviews, Lectures

Фармакогнозия, ботаника
Pharmacognosy, Botany

**Фармацевтическая технология
и биотехнология**
Pharmaceutical Technology
and Biotechnology

**Фармацевтическая
и токсикологическая химия**
Pharmaceutical and Toxicological
Chemistry

**Фармакология и клиническая
фармакология**
Pharmacology and Clinical
Pharmacology

**Информационные технологии
в фармации**
Information Technologies in Pharmacy

**Организация и экономика
фармацевтического дела**
Organization and Economy
of Pharmacy

**Экономика и менеджмент
медицины**
Economy and Management
of Medicine

Фармацевтическое образование
Pharmaceutical Education

**Дискуссии, рецензии, юбилеи,
научные школы, история
фармации и фармакологии**
Discussions, Referee Reports,
Anniversaries, Schools
of Thought, History
of Pharmacy and
Pharmacology



Научно-практический журнал

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Периодичность 6 номеров в год

Том 11, Выпуск 6, 2023

Свидетельство регистрации СМИ:
ПИ № ФС77-67428 от 13.10.2016 г.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Главный редактор

Петров В.И. академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Заместители главного редактора

Озеров А.А. доктор химических наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Черников М.В. доктор медицинских наук, доцент, г. Пятигорск, Россия

Редакционная коллегия

Фармакогнозия, ботаника

Куркин В.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Самара, Россия

Зилфикаров И.Н. профессор РАН, доктор фармацевтических наук, г. Москва, Россия

Фармацевтическая технология и биотехнология

Саканян Е.И. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Москва, Россия

Фармацевтическая и токсикологическая химия / Информационные технологии в фармации

Вавер И. PhD, профессор, г. Варшава, Польша

Фармакология и клиническая фармакология

Ханферьян Р.А. доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, Россия

Буске П. MD, профессор, г. Страсбург, Франция

Кампизи К. MD, PhD, профессор, г. Генуя, Италия

Организация и экономика фармацевтического дела / Экономика и менеджмент медицины

Наркевич И.А. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Егорова С.Н. доктор фармацевтических наук, профессор, г. Казань, Россия

Сомасундарам С. MD, Россия/Индия

Статьи, представленные в разделы **Обзоры, лекции / Фармацевтическое образование / Дискуссии, рецензии, юбилеи, научные школы, история фармации и фармакологии** могут быть рассмотрены любыми членами редакционной коллегии.

Ответственный секретарь: Корянова Ксения Николаевна, кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Корректор: Мищенко Екатерина Сергеевна, кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Переводчик: Давыденко Любовь Григорьевна, кандидат филологических наук, доцент, г. Пятигорск, Россия

Технический редактор: Доценко Марина Александровна, г. Пятигорск, Россия

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Адрес издательства: 357532, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, 11.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

Телефон: +7 (8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

www.pharmpharm.ru

Объединенный каталог. Пресса России. Газеты и журналы. Индекс 94183

Формат А4, тираж 1000 экз. Цена свободная. Дата подписания в печать 25.12.2023 выход в свет 30.12.2023

Журнал «Фармация и фармакология» включен в перечень рецензируемых научных изданий, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и в соответствии с пунктом 5 правил формирования перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК), Scopus, Web of Science (ESCI), РИНЦ, eLibrary, ВИНТИ, РГБ, Киберленинка, Соционет, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS),

Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами в ООО «Бюро новостей», 355000, г. Ставрополь, ул. Серова, 278А.

© ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2023
© Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, 2023
© Авторы, 2023



Scientific and Practical Journal

PHARMACY & PHARMACOLOGY

Scientific and practical journal

Volume XI, Issue 6, 2023

The mass media registration certificate:

ПИ № ФС77-67428 от 13.10.2016

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Editor-in-Chief

Vladimir I. Petrov

Academician RAS, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Volgograd, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Aleksandr A. Ozerov

Doctor of Sciences (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia

Maxim V. Chernikov

Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Pyatigorsk, Russia

Editorial Board

Pharmacognosy, Botany

Vladimir A. Kurkin

Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Samara, Russia

Ifrat N. Zilfikarov

Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor of RAS, Moscow, Russia

Pharmaceutical Technology and Biotechnology

Elena I. Sakanyan

Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Moscow, Russia

Pharmaceutical and Toxicological Chemistry / Information Technologies in Pharmacy

Iwona Wawer

PhD, Professor, Warsaw (Poland)

Pharmacology and Clinical Pharmacology

Roman A. Khanfer`yan

Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Moscow, Russia

Pascal Bousquet

MD, PhD, Professor, Strasbourg, France

Campisi Corradino

MD, PhD, Professor, Genoa, Italy

Organization and Economy of Pharmacy / Economy and Management of Medicine

Igor A. Narkevich

Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Saint-Petersburg, Russia

Svetlana N. Egorova

Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Krasnodar, Russia

Somasundaram Subramanian

MD, Russia/India

Manuscripts presented in sections **Reviews, Lectures / Pharmaceutical Education / Brief Reports / Discussions, Referee Reports, Anniversaries, School of Thought, History of Pharmacy and Pharmacology** can be considered by any members of the editorial board.

Executive Editor: Koryanova Ksenia N., Candidate of Sciences (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

Proofreader: Mischenko Ekaterina S., Candidate of Sciences (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

Translator: Davydenko Lubov G., Candidate of Sciences (Philology), Associate Professor, Pyatigorsk, Russia

Technical editor: Dotsenko Marina A., Pyatigorsk, Russia

Founder: Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

Editors office address: 11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University

Phone number: +7(8793) 32-44-74. E-mail: pharmjournal@mail.ru

www.pharmpharm.ru

Union catalogue. Russian Press / Newspapers and journals. Code 94183

A4 size, 1000 issues circulation. Price free

Journal "Pharmacy & Pharmacology" is recommended International Committee Of Medical Journal Editors and included in Higher Attestation Commission, Scopus, Web of Science (ESCI), Russian citation database, eLibrary, ARISTI (All-Russian Institute of Scientific and Technical Information), RSL (Russian State Library), CyberLeninka, Socionet, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Printed in the LLC "Buro novostey" in accord with provided materials. 278A, Serova Str., Stavropol, 355000.

© Volgograd State Medical University, 2023

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2023

©Authors, 2023

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ОБЗОРЫ / REVIEWS

*В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, Е.Н. Зайцева,
А.В. Дубищев, А.С. Цибина, А.В. Куркина,
С.В. Первушкин, А.В. Жданова*

Терпеноиды и фенольные соединения как биологически
активные соединения лекарственных растений,
обладающих диуретическим действием.....446

*V.A. Kurkin, O.E. Pravdivtseva, E.N. Zaitseva,
A.V. Dubishchev, A.S. Tsibina, A.V. Kurkina,
S.V. Pervushkin, A.V. Zhdanova*

Terpenoids and phenolic compounds as biologically
active compounds of medicinal plants
with diuretic effect446

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLE

А.В. Матвеев, С.В. Глаголев, К.Н. Корянова, Д.А. Сычев

Потребление пероральных антикоагулянтов
в стационарах регионов Российской Федерации
в 2017–2022 гг.461

A.V. Matveev, S.V. Glagolev, K.N. Koryanova, D.A. Sychev

Hospital consumption of direct oral
anticoagulants in regions of the Russian Federation
in 2017–2022.....461

*Д.И. Поздняков, А.А. Вихорь,
В.М. Руковицина, Э.Т. Оганесян*

Коррекция митохондриальной дисфункции
триметокси-замещенными монокарбонильными
аналогами куркумина в условиях
экспериментальной болезни Альцгеймера471

*D.I. Pozdnyakov, A.A. Vichor,
V.M. Rukovitsina, E.T. Oganessian*

Correction of mitochondrial dysfunction
with trimethoxy-substituted monocarbonyl
curcumin analogues in experimental
Alzheimer's disease471

*А.Е. Позднякова, С.Л. Аджиакметова,
Д.И. Поздняков, Е.О. Сергеева,*

Е.А. Юртаева, И.О. Бородина, Д.В. Компанцев
Разработка состава и технологии капель ушных
церуменолитического действия на основе
омелы белой листьев экстракта густого482

*A.E. Pozdnyakova, S.L. Adzhiakhmetova,
D.I. Pozdnyakov, E.O. Sergeeva,
E.A. Yurtaeva, I.O. Borodina, D.V. Kompancev*

Composition and technology development
of ear drops with cerumenolytic action
(based on thick *Viscum album* L. leaves extract)482

Е.В. Реброва, Е.В. Ших

Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма
гена ангиотензинпревращающего фермента
на эффективность антигипертензивной терапии
блокаторов рецептора ангиотензина II494

E.V. Rebrova, E.V. Shikh

Effect of insertion/deletion polymorphism
of angiotensin-converting enzyme gene on efficacy
of antihypertensive therapy with angiotensin II
receptor blockers.....494

УДК 616.36-002:6616.441-002-085



Терпеноиды и фенольные соединения как биологически активные соединения лекарственных растений, обладающих диуретическим действием

В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, Е.Н. Зайцева, А.В. Дубищев,
А.С. Цибина, А.В. Куркина, С.В. Первушкин, А.В. Жданова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Получена 20.10.2023

После рецензирования 18.11.2023

Принята к печати 23.12.2023

Цель. Обобщение и систематизация литературных данных, а также результатов собственных исследований лекарственных растений, применяемых в качестве диуретических средств на территории Российской Федерации и за рубежом.

Материалы и методы. При поиске материалов для написания обзорной статьи использованы реферативные базы данных PubMed, Google Scholar, ResearchGate и elibrary.ru. Поиск осуществлялся по публикациям за период с 2005 по 2023 гг. с использованием ключевых слов: растительные диуретики, диуретические лекарственные препараты, заболевания почек, виды лекарственного растительного сырья. Также были использованы данные собственных научных исследований по анализу диуретических свойств некоторых видов лекарственного растительного сырья, а также выделенных из них индивидуальных веществ фенольной природы (простые фенолы, флавоноиды).

Результаты. Определено, что диуретическая активность большинства применяемых лекарственных растений обусловлена такими группами биологически активных соединений, как терпеноиды (эфирные масла (ЭМ) и сапонины), простые фенолы, флавоноиды и антраценпроизводные, относящиеся к вторичным метаболитам. Показано, что несмотря на то, что многие растительные диуретики обладают сопутствующими противовоспалительными, антимикробными, противовирусными, антигистаминными и другими свойствами, актуальными с точки зрения этиологии и патогенеза заболевания, целесообразно использование их в составе сборов лекарственных растений и других комбинированных лекарственных растительных препаратов, что находится в соответствии с общемировой тенденцией. В настоящем обзоре рассмотрены виды лекарственного растительного сырья, которые могут быть перспективным источником новых диуретических лекарственных растительных препаратов.

Заключение. Определено, что наибольший вклад в проявление диуретической активности лекарственных растительных препаратов вносят терпеноиды и фенольные соединения, среди которых значимое структурное разнообразие отмечено для флавоноидов. Установлено, что растительные диуретики могут являться как основным лекарственным средством, так и вспомогательным компонентом в составе какого-либо препарата с учетом особенностей этиологии и патогенеза заболевания. Обоснована также целесообразность использования лекарственного растительного сырья, обладающего диуретическим эффектом, в составе сборов лекарственных растений и других комбинированных препаратов, применяемых при лечении заболеваний почек и мочевыводящих путей.

Ключевые слова: растительные диуретики; диуретические лекарственные препараты; заболевания почек; лекарственное растительное сырье; биологически активные соединения

Список сокращений: ЛРС – лекарственное растительное сырье; БАД – биологически активная добавка к пище; БАС – биологически активные соединения; ЛП – лекарственный препарат; ЭМ – эфирные масла.

Для цитирования: В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, Е.Н. Зайцева, А.В. Дубищев, А.С. Цибина, А.В. Куркина, С.В. Первушкин, А.В. Жданова. Терпеноиды и фенольные соединения как биологически активные соединения лекарственных растений, обладающих диуретическим действием. *Фармация и фармакология*. 2023;11(6):446-460. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-446-460

© В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, Е.Н. Зайцева, А.В. Дубищев, А.С. Цибина, А.В. Куркина, С.В. Первушкин, А.В. Жданова, 2023

For citation: V.A. Kurkin, O.E. Pravdivtseva, E.N. Zaitseva, A.V. Dubishchev, A.S. Tsibina, A.V. Kurkina, S.V. Pervushkin, A.V. Zhdanova. Terpenoids and phenolic compounds as biologically active compounds of medicinal plants with diuretic effect. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(6):446-460. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-446-460

Terpenoids and phenolic compounds as biologically active compounds of medicinal plants with diuretic effect

V.A. Kurkin, O.E. Pravdivtseva, E.N. Zaitseva, A.V. Dubishchev,
A.S. Tsibina, A.V. Kurkina, S.V. Pervushkin, A.V. Zhdanova

Samara State Medical University,
89, Chapayevskaya Str., Samara, Russia, 443099

E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Received 20 Oct 2023

After peer review 18 Nov 2023

Accepted 23 Dec 2023

The aim of the study was to summarize and systematize the literature data, as well as the results of the carried out research in the field of medicinal plants used as diuretics in the Russian Federation and abroad.

Materials and methods. During the search for this review article materials, the abstract databases of PubMed, Google Scholar, as well as the ResearchGate and elibrary.ru were used. The search was carried out according to the publications for the period from 2005 to 2023. The keywords were as follows: herbal diuretics, diuretic drugs, kidney diseases, types of medicinal plant raw materials. The data from the authors' previous scientific research on the analysis of the diuretic properties of certain types of medicinal plant raw materials, as well as individual substances of a phenolic nature isolated from them (simple phenols, flavonoids), were also reviewed.

Results. It was determined that the diuretic activity of most of the medicinal plants used, is due to such groups of biologically active compounds as terpenoids (essential oils and saponins), simple phenols, flavonoids and anthracene derivatives related to the secondary metabolites. It has been shown that, despite the fact that many herbal diuretics have concomitant anti-inflammatory, antimicrobial, antiviral, antihistamine and other properties relevant from the point of view of etiology and pathogenesis of the disease, it is reasonable to use them as part of collections of medicinal plants and other combined medicinal herbal preparations, as this is in accordance with the global trend. The types of medicinal plant raw materials that can be a promising source of new diuretic herbal medicines, have been examined in this review.

Conclusion. It has been determined that terpenoids and phenolic compounds make the greatest contribution to the manifestation of the diuretic activity of medicinal herbal preparations, among which the greatest structural diversity is noted for flavonoids. It has been established that in the composition of any drug, taking into account the peculiarities of etiology and pathogenesis of the disease, herbal diuretics can be both the main drug and an auxiliary component. The expediency of using medicinal plant raw materials with a diuretic effect as part of collections of medicinal plants and other combined preparations used in the treatment of kidney and urinary tract diseases has been also substantiated.

Keywords: diuretic effect; diuretic drugs; medicinal plants; medicinal plant raw materials; biologically active compounds; flavonoids; excretory system; diseases of the excretory system

Abbreviations: MPRMs – medicinal plant raw materials; BAFAs – biologically active food additives; BACs – biologically active compounds; MP – medicinal product; EOs – essential oils.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные растения, применяемые в качестве источников диуретических средств, находят широкое применение как в научной, так и в народной медицине [1–4]. Эти средства применяют как в нашей стране [5, 6], так и за рубежом [7–10]. Заболевания мочевыделительной системы человека встречаются достаточно часто и требуют особого внимания [11–14]. Причем степень выраженности заболевания, а также характер проявления данной патологии очень сильно отличается у разных пациентов [15–18]. Кроме того, заболевания почек часто сопутствуют патологии сердца и сосудов [19–21], нервной системы и эндокринные заболевания [22–25]. Следовательно, необходимым условием успешного лечения является использование широкого ассортимента диуретических средств растительной природы с учетом особенностей заболевания и контингента пациентов. Следует отметить, что наиболее часто растительные диуретики назначают пожилым

людям, детям, а также женщинам во время беременности [6, 26–28].

Важно подчеркнуть, что большинство видов применяемого лекарственного растительного сырья (ЛРС), усиливающего диурез, обладают и некоторыми сопутствующими эффектами, например, противовоспалительным, антимикробным, спазмолитическим и другими свойствами [6, 29–31]. Все это позволяет использовать диуретические растения при самых различных заболеваниях, особенно хронических [32–35]. При этом необходимо отметить, что универсальных растительных диуретиков, обладающих всеми отмеченными выше свойствами, не существует. Поэтому целесообразнее использовать лекарственное сырье с диуретическим действием не в форме монофитотерапии, а в составе комбинированного лекарственного препарата (ЛП), где основной диуретический эффект дополняется противовоспалительными, антимикробными, противовирусными, антигистаминными и другими

свойствами, актуальными с точки зрения этиологии и патогенеза заболевания [26, 30, 36]. Следовательно, целесообразно применять водное извлечение не из одного вида сырья, а из сбора, состоящего из нескольких растительных компонентов, или готовый ЛП растительного происхождения [30, 37–39].

Однако наряду с диуретическими средствами растительного происхождения, существуют ЛП с диуретическим эффектом, не относящиеся к диуретикам напрямую. Например, лекарственные растительные препараты, содержащие сердечные гликозиды [40]. К их числу относятся листья наперстянки (*Digitalis L.*), трава горицвета (*Adonis vernalis L.*), цветки, трава и листья ландыша (*Convallaria majalis L.*), а также некоторые другие растения. Для этих средств характерен выраженный диуретический эффект, который обусловлен не специфическим воздействием на почки, а является следствием перераспределения кровообращения в организме человека.

Следует также отметить, что диуретические растения целесообразно использовать не только для лечения, но и в целях профилактики [41–44]. При этом, необходимо помнить, что некоторые виды ЛРС могут оказать нежелательное действие на почки [45, 46]. Примеры содержания нефротоксичных растительных компонентов в составе биологически активных добавок (БАД) известны давно. В нашем обзоре мы рассматриваем только лекарственные растения, не содержащие высокие концентрации ядовитых веществ [47–49].

Диуретический эффект ЛРС может быть не основным действием, а сопутствующим эффектом. Следует отметить, что повышение диуреза приветствуется в случае применения многих лекарственных растений [5, 6, 50]. Это связано с тем обстоятельством, что усиление работы почек приводит к скорейшему удалению из организма разного рода токсинов, способствует скорейшему наступлению выздоровления [15, 21, 28]. Повышение экскреции воды способствует избавлению от отеков и ускорению процесса заживления мягких тканей [6, 30, 35, 46].

В данном обзоре нами будут рассмотрены лекарственные растения, обладающие диуретическим действием. Однако наличие этого эффекта, на наш взгляд, будет в большей мере способствовать положительной динамике лечения различных заболеваний, тем более, что рассматриваемые нами растения не содержат в себе такие опасные биологически активные соединения (БАС), как сердечные гликозиды.

ЦЕЛЬ. Обобщение и систематизация литературных данных в области использования лекарственных растений (с учетом собственных исследований), применяемых в качестве диуретических средств на территории Российской

Федерации и за рубежом с перспективой создания новых отечественных диуретических препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При поиске материалов для написания обзорной статьи использованы реферативные базы PubMed, Google Scholar, научно-информационной сети ResearchGate и elibrary.ru. Поиск осуществлялся по публикациям за период с 2005 по 2023 гг. с использованием ключевых слов: растительные диуретики, диуретические ЛП, заболевания почек, виды лекарственного растительного сырья. Было найдено свыше 400 источников, из которых отбирались статьи, посвященные лекарственным растениям, обладающим диуретическими свойствами и содержащим терпеноиды и фенольные соединения. Также были использованы данные собственных научных исследований по анализу диуретических свойств некоторых видов ЛРС, а также выделенных из них индивидуальных веществ фенольной природы.

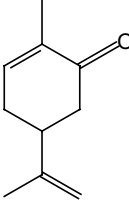
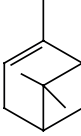
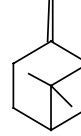
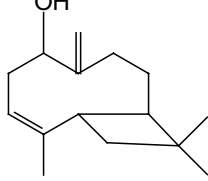
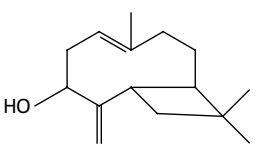
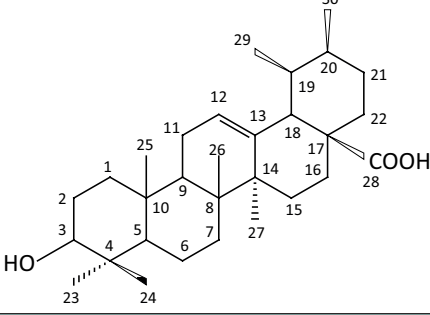
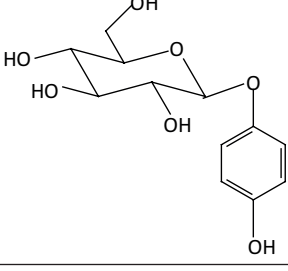
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Лекарственные растения, обладающие диуретическим действием, а также их биологически активные соединения

Диуретическая активность лекарственных растений обусловлена такими группами БАС, как терпеноиды (компоненты, входящие в состав ЭМ, и сапонины), простые фенолы, флавоноиды, антраценпроизводные (табл. 1). Наибольшее структурное разнообразие действующих веществ наблюдается в группе флавоноидов, которые чаще всего представлены производными апигенина, кемпферола и кверцетина [51–54].

Обсуждая лекарственные средства, мы имеем в виду прежде всего растительные диуретики с выраженным эффектом, такие как почки и листья березы (*Betula pendula* Roth. (*Betula verrucosa* Ehrh.)), листья толокнянки (*Arctostaphylos uva-ursi* Spreng.) и брусники (*Vaccinium vitis-idaea L.*), шишкоягоды можжевельника (*Juniperus communis L.*) [52, 56, 68, 69]. Данные средства наряду с диуретическим действием оказывают выраженный антимикробный эффект, являясь эффективными растительными уроантисептиками. Почки и листья березы, а также шишкоягоды можжевельника обыкновенного содержат ЭМ в качестве ведущей группы БАС. Кроме того, почки и листья березы также содержат флавоноиды в качестве второй группы действующих веществ [57]. Листья толокнянки обыкновенной и брусники обыкновенной отличаются высоким содержанием фенольных компонентов, относящихся к простым фенольным соединениям, среди которых доминирует арбутин [52, 70, 71]. Эти средства чаще применяют в составе сборов ЛРС в сочетании с другими растительными компонентами [5, 6].

Таблица 1 – Фармакогностическая характеристика некоторых важнейших биологически активных соединений, обладающих диуретической активностью и некоторые их растительные источники

Наименование соединения	Химическая структура	Лекарственное растительное сырье, содержащее данный компонент	Ссылки на литературу
Терпеноиды			
(+)-Карвон		Плоды укропа огородного (<i>Anethi graveolentis fructus</i>)	[55]
α -Пинен		Плоды можжевельника обыкновенного (<i>Juniperi communis fructus</i>)	[56]
β -Пинен			
α -Бетуленол		Почки и листья березы повислой и березы пушистой (<i>Betulae gemmae</i> , <i>Betulae folia</i>)	[57]
β -Бетуленол			
Сапонины			
Урсоловая кислота		Листья почечного чая (ортосифона тычиночного (<i>Orthosiphonis staminei folia</i>))	[58]
Простые фенолы			
Арбутин		Листья толокнянки обыкновенной и брусники обыкновенной (<i>Arctostaphylos uvae-ursi folia</i> , <i>Vaccinii vitis-idaeae folia</i>)	[52]

Наименование соединения	Химическая структура	Лекарственное растительное сырье, содержащее данный компонент	Ссылки на литературу
1,3,6-тригаллоил глюкоза		Листья толокнянки обыкновенной (<i>Arctostaphylos uva-ursi folia</i>)	[52]
Флавоноиды			
Цианин (цианидин-3,5-диглюкозид)		Цветки василька синего (<i>Centaureae cyani flores</i>)	[59]
Авикулярин		Трава горца птичьего (<i>Polygoni avicularis herba</i>)	[30, 60]
Апигенин		Трава хвоща полевого (<i>Equiseti arvensis herba</i>)	[61]
Кемпферол		Трава золотарника канадского (<i>Solidaginis canadensis herba</i>)	[62]
Кверцетин			

Наименование соединения	Химическая структура	Лекарственное растительное сырье, содержащее данный компонент	Ссылки на литературу
Хлорапигенин		Трава хвоща полевого (<i>Equiseti arvensis herba</i>)	[61]
Тилирозид		Трава эрвы шерстистой (<i>Aervae lanatae herba</i>)	[63]
Гиперозид		Листья березы, трава зверобоя (<i>Betulae folia, Hyperici herba</i>)	[57, 63]
Рутин		Листья и плоды земляники лесной, трава зверобоя (<i>Fragariae vescae folia, Hyperici herba</i>)	[63, 64]
Ононин		Корни стальника пашенного (<i>Ononidis arvensis radices</i>)	[65]
Антраценпроизводные			
Руберитриновая кислота		Корневища и корни марены красильной (<i>Rubiae rhizomata et radices</i>)	[54, 66, 67]

Таблица 2 – Химические формулы некоторых биологически активных соединений фармакопейных видов лекарственного растительного сырья, перспективных для получения диуретических средств

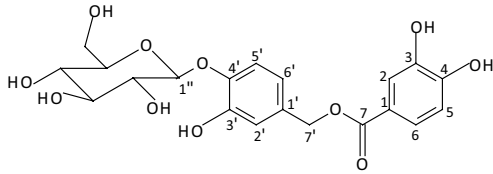
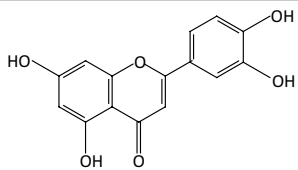
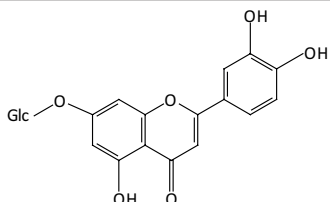
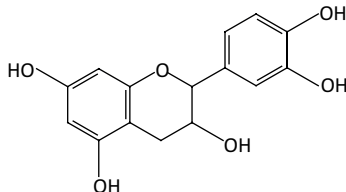
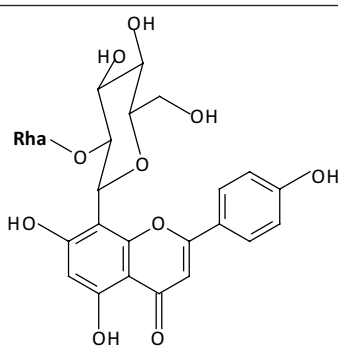
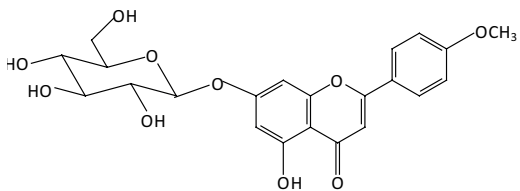
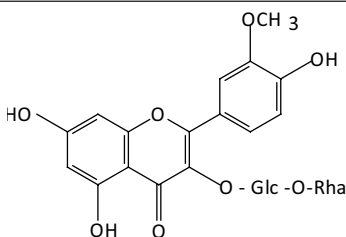
Наименование соединения	Химическая структура	Лекарственное растительное сырье	Ссылки на литературу
Простые фенольные соединения			
Ореганол А		Трава душицы обыкновенной (<i>Origanum vulgare herba</i>)	[77]
Флавоноиды			
Лютеолин		Трава мелиссы лекарственной, (<i>Melissa officinalis herba</i>)	[78, 79]
Цинарозид		Трава одуванчика лекарственного (<i>Taraxacum officinale herba</i>)	
Катехин		Плоды боярышника кроваво-красного (<i>Crataegi sanguinea fructus</i>)	[80]
2''-О-рамнозид витексина		Листья боярышника кроваво-красного (<i>Crataegi sanguinea folia</i>)	[81, 82]
Тилианин		Цветки пижмы обыкновенной (<i>Tanacetum vulgare flores</i>)	[83]
Нарциссин		Цветки календулы лекарственной (<i>Calendula officinalis flores</i>)	[84]

Таблица 3 – Химический состав нефармакопейного лекарственного растительного сырья, перспективного для получения диуретических средств

Лекарственное растение	Вид лекарственного растительного сырья	Химический состав	Ссылки на литературу
Боярышник кроваво-красный (<i>Crataegus sanguinea</i> Pall.)	Листья	Флавоноиды: витексин, 2''-О-рамнозид витексина, кверцетин, гиперозид, трифолин Фенилпропаноиды: кофейная кислота	[80–82]
Одуванчик лекарственный (<i>Taraxacum officinale</i> Web.)	Трава	Фенилпропаноиды: кафтаровая кислота, хлорогеновая кислота, кофейная кислота Флавоноиды: лютеолин, цинарозид и др.	[79, 93]
Расторопша пятнистая (<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn)	Трава	Фенилпропаноиды: п-кумаровая кислота, кофейная кислота, хлорогеновая кислота Флавоноиды: апигенин	[89]

К числу растительных диуретических средств относятся также трава хвоща полевого (*Equisetum arvense* L.) и трава горца птичьего или спорыша (*Polygonum aviculare* L.) [60, 61]. Эти два вида сырья наряду с флавоноидами содержат производные кремниевой кислоты. ЛП на основе травы хвоща полевого и спорыша оказывают мочегонный эффект и способствуют разрыхлению и выведению почечных конкрементов при лечении почечнокаменной болезни. Их целесообразно включать в диуретические сборы для гармонизации лечебного эффекта. Также в диуретические сборы лекарственных растений желательно включать плоды укропа пахучего (огородного) (*Anethum graveolens* L.), которые являются выраженными уроспазмолитиком и нефролитическим средством [55]. Также в качестве растительных диуретических средств используются водные извлечения на основе листьев почечного чая (ортосифона тычиночного) (*Orthosiphon stamineus* Benth.), цветков василька (*Centaurea cyanus* L.), травы эрвы шерстистой (*Aerva lanata* Juss.), листьев и плодов земляники лесной (*Fragaria vesca* L.) и корней стальника полевого (*Ononis arvensis* L.) [30, 58, 59, 64]. Известно, что диурез характерен для листьев чая китайского (*Thea sinensis* L.), который обусловлен наличием флавоноидов (катехин и др.), а также алкалоидами (кофеин) [72]. Побеги леспедецы двуцветной (*Lespedeza bicolor* Turcz.), травы золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.), корневища и корни марены красильной (*Rubia tinctorum* L.) используют для получения готовых ЛП [54, 62, 73]. Являясь диуретиками, эти средства способствуют лучшему выведению из организма человека с почками продуктов азотистого обмена (уратов), а также фосфатов, а в некоторых случаях даже оксалатов [6, 51, 74].

Сырье лекарственных растений с диуретическим эффектом в составе отечественных лекарственных препаратов

Капли для приема внутрь «Уролесан» (АПТ-ФАРМ, Россия) содержат в своем составе ЭМ хвои пихты сибирской, мяты перечной, жидкий экстракт семян моркови дикой, жидкий экстракт соплодий хмеля

обыкновенного, жидкий экстракт травы душицы обыкновенной, масло семян клещевины [75]. Данный препарат обладает спазмолитическим эффектом и противовоспалительным действием. Его чаще всего назначают при лечении почечнокаменной болезни с камнями разной химической природы. Аналогичный по составу препарат «Урохол» (ВИФИТЕХ, Россия) также предназначен для лечения различных урологических заболеваний у человека. Комбинированный ЛП «Марелин» (ВИФИТЕХ, Россия) предназначен в качестве средства для лечения почечнокаменной болезни [73]. Он содержит в своем составе экстракт корневищ с корнями марены красильной, экстракт травы золотарника канадского, экстракт травы хвоща полевого, сердечные гликозиды ландыша и келлин. «Марелин» выпускается в таблетках для приема внутрь. Также в таблетках производится препарат «Марены красильной экстракт» для применения в качестве диуретического и спазмолитического средства [54]. Следует отметить, что препараты марены красильной целесообразны для лечения почечнокаменной болезни с образованием фосфатных камней. Раствор для приема внутрь «Леспефрил» (ВИФИТЕХ, Россия) и «Леспефлан» (Дальхимфарм, Россия) получают на основе леспедецы двуцветной с добавлением ЭМ плодов аниса. Оба препарата оказывают гипозотемическое действие [37]. Таблетированный препарат «Толокнянки экстракт» (ВИФИТЕХ, Россия) содержит экстракт из листьев толокнянки обыкновенной и предназначен для применения в качестве диуретика и уроантисептика [52].

В качестве диуретических средств в нашей стране используются «Березы почки» (Красногорсклексредства, Россия), «Березы листья» (Красногорсклексредства, Россия), «Толокнянки листья» (Красногорсклексредства, Россия), «Брусники листья» (Красногорсклексредства, Россия), «Можжевельника плоды» (Красногорсклексредства, Россия), «Хвоща полевого трава» (Красногорсклексредства, Россия), «Горца птичьего (спорыша) трава» (Красногорсклексредства, Россия), «Укропа пахучего плоды» (Красногорсклексредства, Россия), «Ортосифона тычиночного (Почечного

чая) листья» (Красногорсклексредства, Россия) и «Эрвы шерстистой трава» (Красногорсклексредства, Россия) [70].

Также находят применение сборы на основе ЛРС. В состав сбора «Бруснивер» (Красногорсклексредства, Россия) входят листья брусники обыкновенной, трава зверобоя продырявленного, плоды шиповника, трава череды. Также находят применение сбор урологический «Фитонефрол» (Красногорсклексредства, Россия) [74, 76]. В его составе толокнянки листья, ноготков цветки, укропа пахучего плоды, элеутерококка колючего корневища и корни, мяты перечной листья. На наш взгляд, данные сборы не в полной мере оптимальны по составу компонентов. Сбор «Бруснивер» можно дополнить спазмолитическими и нефролитическими компонентами. В сборе «Фитонефрол» не совсем понятно присутствие элеутерококка колючего корневищ и корней, БАС которых плохо экстрагируются водой.

Следует отметить, что данные средства не охватывают весь спектр назначений при заболеваниях выделительной системы. Также можно сделать вывод о том, что действие диуретических средств, применяемых в нашей стране обусловлено, прежде всего, терпеноидами, простыми фенольными соединениями, флавоноидами и антраценпроизводными [6, 30, 52, 54].

Сырье лекарственных растений с диуретическим эффектом в составе зарубежных лекарственных препаратов

При лечении разнообразных патологий почек и мочевыводящих путей используют ЛП «Канефрон Н» (Бионорика СЕ, Германия) [32, 37]. Данное лекарственное средство выпускается в растворе и таблетках. В его состав входит экстракт травы золототысячника, листьев розмарина обыкновенного и корня любистока лекарственного. Следует отметить, что только трава золототысячника является фармакопейным сырьем в РФ, причем применяется она при лечении нарушений аппетита. Все 3 вида сырья, входящие в препарат, содержат ЭМ. Также при лечении почечнокаменной болезни может быть использован препарат «Цистон» (Хималайя Драг Ко., Индия) [44]. В его состав входят экстракты цветков двуплодника стебелькового, экстракт стеблей камнеломки язычковой, экстракт стеблей марены сердцелистной, экстракт корневищ сыти пленчатой, экстракт соломоцвета шероховатого, экстракт надземной части оносмы прицветковой, экстракт целого растения вероники пепельной, а также обработанные паром экстракты надземной части базилика, семян конских бобов, плодов якорца стелющихся, цельного растения павонии ароматной, цельного растения хвоща полевого и семян тикового дерева. Все виды ЛРС, за исключением травы хвоща полевого, не являются фармакопейными в нашей стране. Также часто находят применение *per os* паста

«Фитолизин» (Гербаполь Варшава, Польша) [35]. В её составе сгущенные экстракты травы золотарника европейского, травы хвоща полевого, травы горца птичьего, корневищ пырея ползучего, листьев березы, семян пажитника сеного, корней петрушки, корней любистока. При этом корневища пырея ползучего, корни петрушки и семена пажитника в РФ не используются. Также в этом препарате содержатся ЭМ сладкого апельсина, шалфея мускатного и мяты перечной. Препарат «Леспенефрил» (ЮСБ Хелскеа, Франция) получается из надземной части леспедецы головчатой с анисовым маслом [37]. Выпускается данный препарат в виде раствора для приема внутрь.

Следует отметить, что диуретические лекарственные средства, выпускаемые за рубежом, содержат экстракты ЛРС, химический состав которых не известен в полной мере. Подавляющее большинство из этих средств не входят в отечественную фармакопею. Диуретический эффект ЛРС, являющегося основой для диуретических препаратов зарубежного производства, обусловлен, в основном, терпеноидами, флавоноидами и антраценпроизводными [29, 37, 44, 49].

Лекарственные растения и их сырье, перспективные для получения новых диуретических лекарственных средств

Диуретики растительного происхождения целесообразно применять не только при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы [53]. Возможно применение растительных диуретиков при лечении заболеваний печени и нарушении обмена веществ [22, 24, 85]. Диуретические средства растительного происхождения следует назначать при лечении некоторых заболеваний бронхолегочной системы, особенно в тех случаях, когда в лечебных целях пациентам назначают обильное питье [13]. Растительные диуретики будут полезны также при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, заболеваний кожи и в неврологической практике [24, 86]. Следует отметить, что большинство из растительных диуретиков способствует сохранению калия в организме [6, 78, 79].

Следовательно, в одних случаях диуретические лекарственные растения выступают в качестве основного, или специфического компонента лечения, в других случаях – как симптоматическое средство, дополняющее и гармонизирующее основное лечение целым рядом сопутствующих фармакологических эффектов, среди которых стоит отметить противовоспалительный, антимикробный, литолитический и др. В мировой медицинской практике диуретические свойства отмечаются у ЛП из многих лекарственных растений, таких как трава зверобоя (*Hypericum perforatum* L.) и трава мелиссы лекарственной (*Melissa officinalis* L.) [78, 87]. Оба вида сырья содержат флавоноиды: гиперозид и рутин содержится в траве зверобоя

продырявленного, а цинарозид в траве Melissa лекарственной (табл. 1, 2).

Также нами изучалась диуретическая активность цветков и плодов боярышника кроваво-красного (*Crataegus sanguinea* Pall.), цветков пижмы (*Tanacetum vulgare* L.), цветков календулы (*Calendula officinalis* L.), плодов и побегов черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.) [82–84, 88]. Диуретическая активность выявлена у БАС травы душицы обыкновенной (*Origanum vulgare* L.) – ореганола А [77], травы одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Web.), травы расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) (табл. 3) [79, 82, 89].

При исследовании ореганола А из травы душицы обыкновенной в дозе 0,5 мг/кг отмечалось повышение диуреза за 4 ч исследования на 73 и 47% за 24 ч исследования. Также отмечалось возрастание креатининуриза на 47% за 24 ч исследования [77].

При исследовании диуретической активности извлечений на основе цветков и плодов боярышника кроваво-красного, было показано, что настой цветков 100 мкл/кг за 4 ч опыта способствовал достоверному возрастанию диуреза на 28%, натрийуреза на 62%, калийуреза на 93% и креатининуриза на 70%. При этом, за 24 ч тот же препарат увеличивал диурез на 48%, натрийурез на 91%, калийурез на 74%, креатининуриза на 69%. Отвар из плодов боярышника кроваво-красного в дозе 100 мкл/кг вызывал достоверное увеличение креатининуриза на 52% за 4 ч эксперимента. Через 24 ч эксперимента тот же препарат достоверно стимулировал выведение воды на 48%, натрия на 78% и калия на 53%. Кроме того, диуретическим действием обладал густой экстракт плодов боярышника кроваво-красного. Также установлено, что внутрижелудочное введение густого экстракта плодов боярышника кроваво-красного в дозе 20 мг/кг за 24 ч достоверно стимулировало диурез на 58%, натрийурез на 42%, калийурез на 25% и креатининуриза на 48% в опытной группе по сравнению с водным контролем [80–82]. При этом, цветки и плоды боярышника кроваво-красного содержат флавоноиды и находят применение в современной медицинской практике как кардиотонические средства [80].

Цветки пижмы содержат терпеноиды (туйон, туйол), флавоноиды (тилианин, акацетин, космосин, апигенин) и фенилпропаноиды (хлорогеновая кислота). Они служат для получения ЛП «Танацехол» (Фармцентр ВИЛАР, Россия), а также сборов ЛРС «Фитогепатол» (Красногорсклексредства, Россия) (желчегонный сбор № 3). Цветки пижмы обладают желчегонным действием и применяются при комплексной терапии заболеваний печени и желчного пузыря. Разработанное лекарственное средство «Пижмы цветков сироп» в дозе 50 мкл/кг обладает способностью повышать диурез на 49%, натрийурез на 62%, калийурез на 40%, а креатининуриза на 25% [83, 90].

Плоды черники содержат дубильные вещества и обладают вяжущим действием, а также могут служить источником витаминов и антоцианов. Плоды черники могут применяться в свежем и высушенном виде. Свежие плоды могут быть источником сока. Сок и настой высушенных плодов в дозе 50 мл/кг в эксперименте повышали диурез на 49%, натрийурез на 76%, калийурез на 44% за 4 ч эксперимента, а также диурез на 85% за 24 ч эксперимента. При этом экстракт побегов черники, полученный на 70% этиловом спирте, в аналогичной дозе повышал почечную экскрецию воды через 4 ч (62%) и 24 ч (59%) эксперимента [88, 91].

Цветки календулы лекарственной содержат каротиноиды и флавоноиды, используются преимущественно в качестве наружного средства, обладающего противовоспалительным и ранозаживляющим действием. Реже цветки календулы используются для применения внутрь в составе урологических и желчегонных сборов ЛРС. Настойка цветков календулы, полученная на 70% спирте этиловом, в дозе 50 мкл/кг способствовала увеличению диуреза на 75%, натрийуреза на 81%, калийуреза на 59%, а креатининуриза на 35% за 4 ч эксперимента. При этом за 24 ч увеличивались только диурез и натрийурез на 27 и 39% соответственно [84].

Также заслуживают внимания, на наш взгляд, те виды ЛРС, которые не являются фармакопейными в настоящее время. Листья боярышника кроваво-красного в настоящее время не являются фармакопейным ЛРС (табл. 3). Также было отмечено, что спирто-водное извлечение из листьев боярышника кроваво-красного в дозе 100 мкл/кг за 4 ч опыта способствовало достоверному возрастанию диуреза на 20%, натрийуреза на 38% и калийуреза на 77%. При этом, за 24 ч эксперимента извлечение из листьев боярышника кроваво-красного привело к увеличению почечной экскреции воды на 29%, натрия на 30% и креатинина на 36% относительно показателей контроля, что свидетельствовало о наличии диуретического и салуретического действия [82]. Кроме того, наши исследования показывают наличие у густого экстракта, полученных на основе цветущих побегов боярышника кроваво-красного, в дозе 10 мг/кг увеличение креатининуриза на 67% за 4 ч исследования и 35% за 24 ч исследования [81]. Следует отметить, что листья боярышника также содержат флавоноиды [81, 82, 92].

В медицинской практике РФ применяются корни одуванчика в качестве средства, улучшающего пищеварение, а также желчегонного средства, в качестве горечи, вызывающей аппетит. Травя одуванчика, содержащая флавоноиды и фенилпропаноиды, в настоящее время не используется, хотя может применяться в пищевых целях. Было показано, что настойка травы одуванчика лекарственного, полученная на 70% этиловом спирте, введенная животным в дозе

50 мл/кг увеличивала диурез на 63%, натрийурез 111% и калийурез 37% за 4 ч исследования. При этом, у того же препарата за 24 ч эксперимента происходило достоверное увеличение диуреза на 38% и креатининуриза 34% [79, 93].

Плоды расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) содержат флаволигнаны и жирное масло. На основе плодов расторопши пятнистой получают лекарственные средства, обладающие как гепатопротекторной, так и желчегонной активностью. Травя расторопши, содержащая флавоноиды и фенилпропаноиды, в настоящее время не используется. При этом показано, что настой травы расторопши повышал за 4 ч диурез на 20%, натрийурез на 43% и калийурез на 38%. Тот же препарат за 24 ч повышал диурез на 28%, а натрий и калийурез на 34%. На наш взгляд, диуретическое действие травы расторопши могло бы гармонично дополнить гепатопротекторное действие плодов того же растения при получении на их основе комплексных препаратов [89].

Таким образом, можно отметить, что существует очень много видов ЛРС, обладающего мягким диуретическим действием. Ведущей группой действующих веществ большинства из перспективных видов лекарственного растительного сырья являются флавоноиды [94, 95], а также терпеноиды [96]. Все перечисленные нами виды сырья, на наш взгляд,

могут в дальнейшем стать основой для создания отечественных эффективных ЛП с диуретическим эффектом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛРС и препараты на его основе, обладающие диуретическим действием, являются важным средством для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей, а также многих сопутствующих заболеваний. Диуретическое действие растительных диуретиков обусловлено, чаще всего содержанием веществ терпеновой и фенольной природы, среди которых особой значение имеют флавоноиды. Огромное структурное разнообразие БАС лекарственных растений, а также сочетание в каждом конкретном растении различных действующих веществ, как правило, обеспечивает проявление не только основного диуретического действия, но и таких эффектов, как противовоспалительный, антимикробный, спазмолитический и другие, способствующие достижению терапевтического эффекта. Степень выраженности заболевания, а также характер проявления патологии мочевыделительной системы очень сильно отличается у разных пациентов. Это свидетельствует о том, что необходимо проявлять внимание к вопросу создания новых эффективных отечественных диуретических средств растительной природы.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). В.А. Куркин – идея написания статьи и систематизация материала для статьи, методология и научное руководство составления обзора; О.Е. Правдивцева, Е.Н. Зайцева, А.В. Дубищев, А.С. Цибина – поиск научной литературы, формулирование концепции обзора и систематизация блока данных по диуретической активности терпеноидов и фенольных соединений, написание статьи; А.В. Куркина, С.В. Первушкин, А.В. Жданова – формирование блока лекарственных растений, обладающих диуретической активностью, написание химического блока статьи, отбор и критический анализ материала, оформление статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клейчук Е.В., Михайлова С.А., Золотухина Л.А., Андреева Н.А., Попова Е.А., Ивченко О.Г. Отдельные маркетинговые исследования ассортимента диуретических лекарственных средств в аптечных организациях г. Пятигорска // Фармация и фармакология. – 2014. – № 6 (7). – С. 117–121.
2. Леонтьева Н.В., Гербекова И.Д., Борлакова Л.М., Лянгузов А.В. Нефропротективные свойства фитокомплекса на основе касатика тонколистного // Нефрология. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 65–71. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-3-65-71
3. Пашкова Т.М., Пашина О.А., Кузьмин М.Д., Карташова О.Л. Влияние препарата Фитофрон® на персистентные свойства условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из мочи пациентов с инфекциями мочевыделительной системы // Урология. – 2023. – № 4. – С. 53–57. DOI: 10.18565/urology.2023.4.53-57
4. Медведев В.Л., Михайлов И.В., Розенкранц А.М., Ефремов М.Е., Муратов К.У., Буданов А.А. Применение растительной добавки на основе терпенов Ренотинекс в комплексной терапии пациентов с мочекаменной болезнью // Урология. – 2020. – № 1. – С. 32–38. DOI: 10.18565/urology.2020.1.32-38
5. Князюк А.С., Чипура И.В., Елисеев Н.С., Шарикова А.В.,

- Ковалева Е.М., Абраменко Д.М. Использование фитотерапевтических средств в комплексном лечении урологических заболеваний // *Здравоохранение (Минск)*. – 2011. – № 5. – С. 65–67.
6. Киселева Т.Л., Скрипчик А.Д. Современные подходы к лечению острого цистита: традиционные растительные рецептуры в современных лекарственных формах // *Традиционная медицина*. – 2013. – № 3(34). – С. 36–42.
 7. Li X., Wang H. Chinese herbal medicine in the treatment of chronic kidney disease // *Adv Chronic Kidney Dis*. – 2005. – Vol. 12, No. 3. – P. 276–281. DOI: 10.1016/j.ackd.2005.03.007
 8. Sabiu S., O'Neill F.H., Omotayo A., Ashafa T. The purview of phytotherapy in the management of kidney disorders: A systematic review on Nigeria and South Africa // *Afr J Tradit Complement Altern Med*. – 2016. – Vol. 13, No. 5. – P. 38–47. DOI: 10.21010/ajtcam.v13i5.6
 9. Yarnell E.L. Botanical medicines used for kidney disease in the United States // *Iran J Kidney Dis*. – 2012. – Vol. 6, No. 6. – P. 407–418.
 10. Mariano L.N.B., Boeing T., da Silva R.C.V., da Silva L.M., Gasparotto-Júnior A., Cechinel-Filho V., de Souza P. Exotic medicinal plants used in Brazil with diuretic properties: A review // *Chem Biodivers*. – 2022. – Vol. 19, No. 6. – Art. ID: e202200258. DOI: 10.1002/cbdv.202200258
 11. Anger J., Lee U., Ackerman A.L., Chou R., Chughtai B., Clemens J.Q., Hickling D., Kapoor A., Kenton K.S., Kaufman M.R., Rondonina M.A., Stapleton A., Stothers L., Chai T.C. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU Guideline // *J Urol*. – 2019. – Vol. 202, No. 2. – P. 282–289. DOI: 10.1097/JU.0000000000000296. Update in: *J Urol*. – 2022. – Vol. 208, No. 4. – P. 754–756.
 12. Manvi, Khan M.I., Badruddeen, Akhtar J., Ahmad M., Siddiqui Z., Fatima G. Role of plant bioactive as diuretics: General considerations and mechanism of diuresis // *Curr Hypertens Rev*. – 2023. – Vol. 19, No. 2. – P. 79–92. DOI: 10.2174/1573402119666230612115220
 13. Иванов Д.Д., Гоженко А.И., Иванова М.Д., Завальная И.Н. Влияние COVID-19 на функцию почек у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени и хронической болезнью почек // *Нефрология*. – 2022. – Т. 26, № 1. – С. 34–43. DOI: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-34-43
 14. Неймарк А.И., Раздорская М.В., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А. Лечение и профилактика хронического цистита у женщин // *Урология*. – 2021. – № 2. – С. 51–56. DOI: 10.18565/urology.2021.2.51-56
 15. Яковенко М.С., Болотова Е.В., Лыкова А.В., Грицак Е.Ю., Солдатенко В.Е. Влияние комплекса пектин + инулин (Верис) на функцию почек у пациентов со среднетяжелым течением язвенного колита // *Врач*. – 2023. – № 10. – С. 50–53. DOI: 10.29296/25877305-2023-10-09
 16. Скобелева К.В., Тыртова Л.В. Участие ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа (обзор литературы) // *Нефрология*. – 2021. – Т. 25, № 2. – С. 43–51. DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-43-51
 17. Каримджанов И.А., Исканова Г.Х., Исраилова Н.А. Артериальная гипертензия у детей с нефротическим синдромом // *Нефрология*. – 2021. – Т. 25, № 3. – С. 20–27. DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-20-27
 18. Гордовская Н.Б., Коротчаева Ю.В. Инфекция мочевыводящих путей у беременных – фокус на бессимптомную бактериурию // *Нефрология*. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 81–87. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-81-87
 19. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Гасендич Е.С., Герасименко Д.С., Контовский Е.А. Хронические заболевания почек и нарушения сердечного ритма // *Университетская клиника*. – 2019. – № 3(32). – С. 65–70. DOI: 10.26435/uc.v0i3(32).341
 20. Яровой С.К., Рюк П.В. Особенности патогенеза и клинического течения нефролитиаза на фоне хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы // *Урология*. – 2021. – № 3. – С. 33–38. DOI: 10.18565/urology.2021.3.33-38
 21. Blowey D.L. Diuretics in the treatment of hypertension // *Pediatr Nephrol*. – 2016. – Vol. 31, No. 12. – P. 2223–2233. DOI: 10.1007/s00467-016-3334-4
 22. Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Лукичев Б.Г., Дора С.В., Галкина О.В. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек: состояние проблемы и пути решения // *Нефрология*. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 40–49. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-40-49
 23. Юсупов Ф.А., Юлдашев А.А. Нервная система и почки. Перекрестные механизмы взаимодействия в норме и при патологии // *Нефрология*. – 2023. – Т. 27, № 2. – С. 29–38. DOI: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-29-38
 24. Полякова В.В., Куницкая Н.А. Хронический подагрический артрит и поражение почек: клинический пример // *Врач*. – 2023. – № 7. – С. 55–56. DOI: 10.29296/25877305-2023-07-11
 25. Dragoş D., Manea M.M., Timofte D., Ionescu D. Mechanisms of Herbal Nephroprotection in diabetes mellitus. // *J Diabetes Res*. – 2020. – Vol. 2020. – Art. ID: 5710513. DOI: 10.1155/2020/5710513
 26. Дивакова Т.С., Ржеуская Л.Д. Эффективность лечения беременных с пиелонефритом канефроном // *Охрана материнства и детства*. – 2008. – № 1(11). – С. 111–115.
 27. Lava S.A.G., Zollinger C., Chehade H., Schaffner D., Sekarski N., Di Bernardo S. Diuretics in pediatrics // *Eur J Pediatr*. – 2023. – Vol. 182, No. 5. – P. 2077–2088. DOI: 10.1007/s00431-022-04768-2
 28. Grases F., Melero G., Costa-Bauzá A., Prieto R., March J.G. Urolithiasis and phytotherapy // *Int Urol Nephrol*. – 1994. – Vol. 26, No. 5. – P. 507–511. DOI: 10.1007/BF02767650
 29. Zanollo M., Bolda Mariano L.N., Cechinel-Zanchett C.C., Boeing T., Tazinaffo G.C., Mota da Silva L., Silva D.B., Gasparotto Junior A., de Souza P. *Tagetes erecta* L. flowers, a medicinal plant traditionally used to promote diuresis, induced diuretic and natriuretic effects in normotensive and hypertensive rats // *J Ethnopharmacol*. – 2021. – Vol. 279. – Art. ID: 114393. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114393
 30. Давыдова В.В., Степанова Э.Ф., Нам Н.Л., Сливкин А.И., Беленова А.С. Разработка комбинированных составов на базе лекарственного растительного сырья урологической направленности действия и их первичный биологический скрининг // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2021. – № 2. – С. 76–82.
 31. Khan M.A., Kassianos A.J., Hoy W.E., Alam A.K., Healy H.G., Gobe G.C. Promoting plant-based therapies for chronic kidney disease // *J Evid Based Integr Med*. – 2022. – Vol. 27. – Art. ID: 2515690X221079688. DOI: 10.1177/2515690X221079688
 32. Давыдов А.В., Неймарк А.И. Оценка эффективности применения фитопрепарата Канефрон Н в комплексном лечении пациенток с хроническим циститом // *Эффективная фармакотерапия*. – 2019. – Т. 15, № 10. – С. 20–23. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-10-20-23
 33. Akram M., Idrees M. Progress and prospects in the management of kidney stones and developments in

- phyto-therapeutic modalities // *Int J Immunopathol. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 33. – Art. ID: 2058738419848220. DOI: 10.1177/2058738419848220
34. Lorenzo Sellarés V. Usefulness of urinary parameters in advanced chronic kidney disease // *Nefrologia.* – 2019. – Vol. 39, No. 2. – P. 124–132. DOI: 10.1016/j.nefro.2018.06.008
35. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Инфекция нижних мочевыводящих путей: новые возможности фитотерапии // *Урология.* – 2022. – № 2. – С. 103–112. DOI: 10.18565/urology.2022.2.103-112
36. Ибишев Х.С., Гаджиева З.К., Мамедов В.К. Эффективность биологически активной добавки Уронекст при хроническом рецидивирующем бактериально-вирусном цистите с множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам // *Урология.* – 2022. – № 2. – С. 90–94. DOI: 10.18565/urology.2022.2.90-94
37. Lambev I., Simeonova K., Krushkov I., Leseva M., Georgiev A. Comparative study of the antihyperazotemic activity of the phytopreparations nephroton, canephron and lespenephriol // *Exp Med Morfol.* – 1986. – Vol. 23, No. 2. – P. 91–96.
38. Cheng C.J., Rodan A.R., Huang C.L. Emerging Targets of Diuretic Therapy // *Clin Pharmacol Ther.* – 2017. – Vol. 102, No. 3. – P. 420–435. DOI: 10.1002/cpt.754
39. Sica D.A. Diuretic use in renal disease // *Nat Rev Nephrol.* – 2011. – Vol. 8, No. 2. – P. 100–109. DOI: 10.1038/nrneph.2011.175
40. Дукальская Н.К., Гармашова И.В., Давыдова М.В. Сравнительный анализ препаратов сердечных гликозидов, используемых в современной фармакотерапии // *Известия Российской военно-медицинской академии.* – 2020. – Т. 39, № 53-4. – С. 82–85.
41. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные поражения почек и мочевыводящих путей при воздействии факторов химической и физической природы // *Санитарный врач.* – 2014. – № 10. – С. 27–45.
42. Yang B., Xie Y., Guo M., Rosner M.H., Yang H., Ronco C. Nephrotoxicity and Chinese herbal medicine // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2018. – Vol. 13, No. 10. – P. 1605–1611. DOI: 10.2215/CJN.11571017
43. Peerapen P., Thongboonkerd V. Kidney Stone Prevention Kidney Stone Prevention // *Adv Nutr.* – 2023. – Vol. 14, No. 3. – P. 555–569. DOI: 10.1016/j.advnut.2023.03.002
44. Николаевна Величковска Л.Н., Гамымов М.М., Величковски И.Б., Белькин Ю.А. Профилактика рецидивов пиелонефрита // *Сборник научных трудов молодых ученых и специалистов. – Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2017. – С. 136–141.*
45. Gao P., Wang L., Chen Y., Yang X., Chen X., Yue C., Wu T., Jiang T., Wu H., Tang L., Wang Z. Phorbittidis Semen: A review of botany, traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology // *J Ethnopharmacol.* 2023. – No. 314. – Art. ID: 116634. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116634
46. Khajavi R.A., Mohebbati R., Hosseinian S. Drug-induced Nephrotoxicity and Medicinal Plants // *Iran J Kidney Dis.* – 2017. – Vol. 11, No. 3. – P. 169–179.
47. Oswal M., Varghese R., Zagade T., Dhattrak C., Sharma R., Kumar D. Dietary supplements and medicinal plants in urolithiasis: diet, prevention, and cure // *J Pharm Pharmacol.* – 2023. – Vol. 75, No. 6. – P. 719–745. DOI: 10.1093/jpp/rgac092
48. Nirumand M.C., Hajjalyani M., Rahimi R., Farzaei M.H., Zingue S., Nabavi S.M., Bishayee A. Dietary plants for the prevention and management of kidney stones: Preclinical and clinical evidence and molecular mechanisms // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19, No. 3. – Art. ID: 765. DOI: 10.3390/ijms19030765
49. Matera R., Lucchi E., Valgimigli L. Plant essential oils as healthy functional ingredients of nutraceuticals and diet supplements: A review // *Molecules.* – 2023. – Vol. 28, No. 2. – Art. ID: 901. DOI: 10.3390/molecules28020901
50. Гяургиев Т.А., Кузьменко А.В. Эффективность комплексной фитотерапии в лечении инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин // *Урология.* – 2023. – № 6. – С. 113–116. DOI: 10.18565/urology.2023.6.113-116
51. Аляев Ю.Г., Руденко В.И., Перекалина А.Н., Краев И.Г., Инояттов Ж.Ш. Растительные терпены в лечении больных мочекаменной болезнью // *Урология.* – 2016. – № 2 (доп.). – С. 103–110.
52. Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Рязанова Т.К., Дубишев А.В. Влияние индивидуальных соединений листьев толокнянки обыкновенной на выделительную функцию почек крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2019. – Т. 82, № 1. – С. 11–15. DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-1-11-15
53. Алтарева А.И. Исследование влияния кверцетина и дигидрокверцетина на выделительную функцию почек // *Аспирантские чтения – 2022: Молодые ученые – медицине. Технологическое предпринимательство как будущее медицины: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2023. – С. 259–262.*
54. Рыбалко М.В., Куркин В.А., Шмыгарева А.А., Саньков А.Н. Определение суммы антраценпроизводных в препарате «Марены красильной экстракт» в таблетках // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, Биология, Фармация.* – 2019. – № 3. – С. 81–86.
55. Бойко Н.Н., Писарев Д.И., Жиликова Е.Т., Малютин А.Ю., Новиков О.О. Новая технология выделения эфирного масла из плодов укропа пахучего // *Тонкие химические технологии.* – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 33–40. DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-2-33-40
56. Елисеева И.С., Селиванова Н.В., Красикова А.А., Пустынная М.А., Гусакова М.А., Боголицын К.Г. Особенности компонентного состава сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.) и можжевельника обыкновенного (*Juniperus communis* L.) // В сборнике: Физикохимия растительных полимеров. Материалы IX международной конференции. – Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова, 2021. – С. 74–78.
57. Макарова Н.В., Игнатова Д.Ф., Еремеева Н.Б. Влияние технологии экстрагирования на содержание фенолов, флавоноидов и уровень антиоксидантной активности для плодов шиповника (*Rosa* L.), коры дуба (*Quercus robur* L.), корня ревеня (*Rheum officinale*), корня женьшеня (*Panax* L.), почек березы (*Betula* L.) // *Химия растительного сырья.* – 2020. – № 3. – С. 271–278. DOI: 10.14258/jcprm.2020036608
58. Кальницкий А.С. Применение современных методов в стандартизации ортосифона тычиночного листьев // *Фармацевтическая ботаника: современность и перспективы: Сборник материалов IV Межвузовской научно-практической конференции, посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета, Самара, 28 сентября 2019 года // Под редакцией В.А. Куркина. – Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2019. – С. 200–205.*

59. Лигостаева Ю.В., Качкин К.В., Кушникова Е.А. Фармакогностический анализ отдельных сортов василька синего (*Centaurea cyanus* L.) // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2021. – № 4. – С. 81–87.
60. Сланова Д.А., Бигулова А.А. Анализ биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье горца птичьего (спорыша) трава // Экологическая безопасность и сохранение генетических ресурсов растений и животных России и сопредельных территорий: Материалы XIV Всероссийской научной конференции с международным участием, Том 2. – Владикавказ: Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова, 2023. – С. 182–186.
61. Боначева В.М., Дренин А.А., Ботиров Э.Х. Флавоноиды *Equisetum arvense* L. и *Lathyrus pratensis* L. // Химия растительного сырья. – 2014. – № 3. – С. 195–199. DOI: 10.14258/jcprm.1403195
62. Сулоев И.С. Исследование химических соединений травы золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.) // Инновации в здоровье нации: Сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург. – ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, 2017. – С. 389–391.
63. Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Волкова Н.А., Климова А.И., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В. Изучение влияния флавоноида гиперозида на выделительную функцию почек // Традиционная медицина. – 2022. – № 3(69). – С. 58–61. DOI: 10.54296/18186173_2022_3_58
64. Абрамчук А.В., Чулкова В.В. Химический состав и фармакологические свойства земляники лесной (*Fragaria vesca* L.) // Аграрное образование и наука. – 2020. – № 2. – С. 2.
65. Лужанин В.Г., Понкратова А.О., Уэйли А.К., Гришукова Е.А., Яковлев Г.П. Стальник полевой (*Ononis arvensis* L.) – перспективный источник веществ с различной биологической активностью // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23, № 11. – С. 3–9. DOI: 10.29296/25877313-2020-11-01
66. Рыбалко М.В., Шмыгарева А.А. Сравнительный анализ технологий изготовления и результатов стандартизации лекарственных растительных препаратов на основе марены красильной // Сборник статей IV Международной научно-практической конференции с международным участием. – Самара, 2019. – С. 126–133.
67. Слышова А.В., Рогов А.В., Крутов П.В., Соколов И.В., Лукашина Т.В., Шейченко В.И., Сокольская Т.А., Быков В.А., Кислина Е.Ф., Осокин Д.М. Антрагликозиды субстанции «марены красильной экстракт сухой», полученной из корней и корневищ *Rubia tinctorum* L. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – № 2. – С. 24–27.
68. Szoka Ł., Isidorov V., Nazaruk J., Stocki M., Siergiejczyk L. Cytotoxicity of Triterpene Seco-Acids from *Betula pubescens* Buds // Molecules. – 2019. – Vol. 24, No. 22. – Art. ID: 4060. DOI: 10.3390/molecules24224060
69. Невзоров В.В., Мацкевич И.В., Кох Ж.А., Олейникова Е.Н. Совершенствование технологии производства эфирных масел из плодов можжевельника // Вестник КрасГАУ. – 2022. – № 6 (183). – С. 204–209. DOI: 10.36718/1819-4036-2022-6-204-209
70. Зайцева Е.Н., Куркина А.В., Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В. Сравнительное изучение диуретической активности водных извлечений лекарственных растений, содержащих флавоноиды // Фармация. – 2013. – № 7. – С. 31–34.
71. Антонова Н.П., Прохвятилова С.С., Шефер Е.П., Калинин А.М., Моргунов И.М., Голомазова Т.А., Легонькова У.С. Количественное определение арбутина в лекарственных растительных препаратах // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 121–129. DOI: 10.30895/1991-2919-2021-11-2-121-129
72. Артемьева В.В., Бочкарева И.И., Дьякова И.Н. Фитохимический анализ чая китайского (*Thea sinensis* L.) // Новые технологии. – 2015. – № 4. – С. 152–156.
73. Хочава М.Р., Онбыш Т.Е. Изучение аминокислотного состава леспедецы двукветной, произрастающей в Краснодарском крае // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2023. – Т. 25, № 8. – С. 34–40. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-8-34-40
74. Иванова В.В. Роль препарата Марелин в лечении мочекаменной болезни // Наука молодых – будущее России: Сборник научных статей 6-й Международной научной конференции перспективных разработок молодых ученых, Курск. – Том 3. – Курск: Юго-Западный государственный университет, 2021. – С. 279–280.
75. Иванова В.В. Роль препарата Уролесан в лечении больных с хроническим пиелонефритом // Молодежь и наука: шаг к успеху: Сборник научных статей 5-й Всероссийской научной конференции перспективных разработок молодых ученых. В 4-х томах, Курск, Том 3. – Курск: Юго-Западный государственный университет, 2021. – С. 168–169.
76. Тимофеева А.Г., Попов И.В. Определение подлинности сбора «Фитонефрол плюс» // Актуальные проблемы развития науки, экономики, образования России в современном мире: Материалы международной научно-практической конференции. – Пятигорск: Северокавказское издательство МИЛ, 2015. – С. 105–107.
77. Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Цибина А.С., Дубищев А.В. Диуретическая и нейротропная активность ореганола А – компонента душицы обыкновенной // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т. 56, № 10. – С. 30–33. DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-10-30-33
78. Бабенко Е.В., Соловьева А.П. Актуальные аспекты создания лекарственных форм на основе мелиссы лекарственной // Интеграция теории и практики в медицине: достижения и перспективы: материалы I Международной научно-практической конференции, Кемерово. – Кемерово: КемГМУ, 2022. – С. 24–31.
79. Азнагулова А.В., Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Дубищев А.В. Диуретическая активность препаратов травы одуванчика // Фармация. – 2015. – № 7. – С. 43–45.
80. Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Авдеева Е.В., Стеняева В.В., Шайхутдинов И.Х., Жданова А.В. Сравнительная фармакологическая активность препаратов плодов боярышника // Наука и инновации в медицине. – 2020. – Т. 5, № 2. – С. 136–139. DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-2-136-139
81. Волкова Н.А. Изучение подходов к получению новых лекарственных препаратов на основе густых экстрактов побегов боярышника // Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения: Сборник научных трудов X Международной научно-практической конференции молодых ученых. – Москва: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», 2022. – С. 295–299. DOI: 10.52101/9785870191058_295
82. Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Морозова Т.В., Правдивцева О.Е., Авдеева Е.В., Куркина А.В.,

- Агапов А.И. Исследование диуретического и антидепрессантного действия экстрактов *Crataegus sanguinea* Pall. // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т 17, № 4. – С. 65–71.
83. Хусаинова А.И., Куркина А.В., Куркин В.А. Обоснование целесообразности создания и стандартизации сиропа цветков пижмы // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2-1. – С. 68–72.
84. Афанасьева П.В., Куркин В.А., Куркина А.В., Зайцева Е.Н., Дубищев А.В. Изучение диуретической активности препаратов на основе цветков календулы лекарственной // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 51–57. DOI: 10.20538/1682-0363-2016-2-51-57
85. Lee S.H., Kim S.Y., Yang S.B., Jin C., Kwon S., Cho S.Y., Park S.U., Jung W.S., Moon S.K., Park J.M., Ko C.N. Safety of co-administration of herbal and conventional medicines on liver and kidney function in stroke patients: A single-center retrospective study // Phytomedicine. – 2021. – Vol. 81. – Art. ID: 153435. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153435
86. Nanda J., Verma N, Mani M. A mechanistic review on phytomedicine and natural products in the treatment of diabetes // Curr Diabetes Rev. – 2023. – Vol. 19, No. 7. – Art. ID: e221222212125. DOI: 10.2174/1573399819666221222155055
87. Зайцева Е.Н., Куркин В.А., Дубищев А.В., Правдивцева О.Е., Зимина Л.Н. Препараты на основе зверобоя как средства коррекции экскреторной функции почек // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2011. – Т. 13, № 1–8. – С. 1999–2001.
88. Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Рязанова Т.К., Дубищев А.В. Влияние экспериментальных извлечений плодов и побегов черники обыкновенной на выделительную функцию почек // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 4. – С. 27–31.
89. Росихин Д.В., Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В. Изучение диуретической активности препаратов на основе травы расторопши // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2018. – № 4. – С. 156–163.
90. Mudge E.M., Jones A.M., Brown P.N. Quantification of pyrrolizidine alkaloids in North American plants and honey by LC-MS: single laboratory validation // Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. – 2015. – Vol. 32, No. 12. – P. 2068–2074. DOI: 10.1080/19440049.2015.1099743
91. Рязанова Т.К. Фитохимическое исследование плодов черники обыкновенной и разработка препаратов на их основе // Аспирантские чтения – 2011: Материалы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Молодые учёные – медицине». – Самара, 2011. – С. 327–331.
92. Li L., Lv H., Pang H. Anti-aging effect of total flavone of hawthorn leaf // Lishizhen Med Mater Med Res. – 2007. – Vol. 9. – P. 2143–2144.
93. Азнагулова А.В. Особенности получения настойки на основе травы одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Web.) // Материалы XIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Студенческая медицинская наука XXI века». – Витебск, 2014. – С. 110.
94. Lopera-London C., Melan C., VÃ¡squez J., Serna A., PatiÃ±o A.C., Benjumea D.M. Diuretic activity of the flavonoid pinostrobin previously identified from the species *Renalemia alpinia* // International Pharmacy Acta. – 2003. – Vol. 6, No. 1. – P. 1–6. DOI: 10.22037/ipa.v6i1.38372
95. Vargas F., Romecín P., García-Guillén A.I., Wangesteen R., Vargas-Tendero P., Paredes M.D., Atucha N.M., García-Estañ J. Flavonoids in Kidney Health and Disease // Front Physiol. – 2018. – No. 9. – Art. ID: 394. DOI: 10.3389/fphys.2018.00394
96. Шадеркина В.А., Шандеркин И.А. Терпены и их применение в клинической практике // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 1. – С. 77–81. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-1-77-80

АВТОРЫ

Куркин Владимир Александрович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7513-9352. E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Правдивцева Ольга Евгеньевна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3318-3168. E-mail: o.e.pravdivtseva@samsmu.ru

Зайцева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии имени ЗДН, профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5689-2077. E-mail: e.n.zaitceva@samsmu.ru

Дубищев Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии имени ЗДН ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2597-0815. E-mail: a.v.dubischev@samsmu.ru

Цибина Анастасия Сергеевна – кандидат

фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии имени ЗДН ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0384-5522. E-mail: a.s.tsibina@samsmu.ru

Куркина Анна Владимировна – доктор фармацевтических наук, доцент, зав. кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5028-9186. E-mail: a.v.kurkina@samsmu.ru

Первушкин Сергей Васильевич – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7000-271X. E-mail: s.v.pervushkin@samsmu.ru

Жданова Алина Валитовна – доктор фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5881-1784. E-mail: a.v.zhdanova@samsmu.ru

УДК 615.038



Потребление пероральных антикоагулянтов в стационарах регионов Российской Федерации в 2017–2022 гг.

А.В. Матвеев¹, С.В. Глаголев¹, К.Н. Корянова², Д.А. Сычев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

E-mail: matveevav@rmapo.ru

Получена 16.09.2023

После рецензирования 28.11.2023

Принята к печати 26.12.2023

Цель. Изучение динамики стационарного потребления прямых пероральных антикоагулянтов в разных регионах РФ за период с 2017 по 2022 год.

Материалы и методы. Данное исследование является неинтервенционным, ретроспективным анализом записей электронной базы данных ООО «Курсор Маркетинг» (Россия) об объявленных медицинскими организациями и выполненными контрактах на закупку прямых (пероральных) антикоагулянтов (ПОАК). Расчет потребления проводили на основании данных о DDD (определенная суточная доза) и расчетного показателя DDDTID (DDD на тысячу населения в день) для каждого ПОАК: ривароксана, дабигатрана и апиксана. В качестве источника информации по численности населения регионов Российской Федерации использовали данные Росстата, доступные на его официальном сайте.

Результаты. Всего за период с 2017 по 2022 гг. в базы данных ООО «Курсор Маркетинг» было внесено 57 866 записей, из них 47,38% записей содержали указание, что в качестве покупаемого ЛП выступал ривароксан, 26,51% – дабигатран и 26,11% – апиксан, эдоксан медицинскими организациями не закупался. За изученный период наблюдался рост потребления всех изученных ПОАК, причем в большей степени для апиксана (в среднем на 284,6% в год), затем для ривароксана (на 144,8% в год) и, в меньшей степени, для дабигатрана (на 92,5% в год). Анализ потребления ПОАК в целом показал, что в сравнении с 2017 годом, потребность в этих препаратах в медицинских организациях в 2022 году возросла в 18 раз. Стабильно выше среднего по стране показатель потребления DDDTID наблюдался в Уральском федеральном округе. Заслуживает внимания динамика потребления регионов Центрального и Северо-Западного федеральных округов, которая позволила добиться значений DDDTID выше средних по стране значений на протяжении 5 из 6 лет наблюдения. Наиболее низкие показатели потребления ПОАК наблюдались в Приволжском федеральном округе, в котором, несмотря на положительную динамику роста, так и не удалось достичь средних по стране значений. Высокий уровень потребления (>10 DDDTID) ривароксана отмечен для Архангельской области (2018 г.) и Ненецкого автономного округа (в 2021 г.), дабигатрана – только для Архангельской области (в 2018 г.). Намного больше регионов достигло высокого уровня потребления апиксана, особенно в 2021 году.

Заключение. Несмотря на ряд недостатков, данные об объеме закупок ПОАК можно использовать в анализе потребления как на региональном, так и на государственном уровнях. При анализе потребления ПОАК следует учитывать влияние пандемии COVID-19 и фармакогенетические особенности пациентов разных регионов. За исследуемый период времени в значительной части регионов РФ удалось достигнуть уровня потребления ривароксана и апиксана, но не дабигатрана, превышающего 1 DDDTID.

Ключевые слова: пероральные антикоагулянты; ПОАК; потребление; ривароксан; апиксан; дабигатран

Список сокращений: МО – медицинская организация; ПОАК – прямые (пероральные) антикоагулянты; ЛП – лекарственный препарат; РФ – Российская Федерация; ФО – федеральный округ; DDD – определенная суточная доза; DDDTID – определенная суточная доза на 1000 человек в день.

Для цитирования: А.В. Матвеев, С.В. Глаголев, К.Н. Корянова, Д.А. Сычев. Потребление пероральных антикоагулянтов в стационарах регионов Российской Федерации в 2017–2022 гг. *Фармация и фармакология*. 2023;11(6):461-470. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-461-470

© А.В. Матвеев, С.В. Глаголев, К.Н. Корянова, Д.А. Сычев, 2023

For citation: A.V. Matveev, S.V. Glagolev, K.N. Koryanova, D.A. Sychev. Hospital consumption of direct oral anticoagulants in regions of the Russian Federation in 2017–2022. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(6):461-470. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-461-470

Hospital consumption of direct oral anticoagulants in regions of the Russian Federation in 2017–2022

A.V. Matveev¹, S.V. Glagolev¹, K.N. Koryanova², D.A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
Bld. 1, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, Russia, 125993

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: matveevav@rmapo.ru

Received 16 Sep 2023

After peer review 28 Nov 2023

Accepted 26 Dec 2023

The aim of the study was to investigate the dynamics of inpatient consumption of direct oral anticoagulants in different regions of the Russian Federation for the period from 2017 to 2022.

Materials and methods. This study is a non-interventional, retrospective analysis of the electronic database records of Cursor Marketing LLC (Russia) about the announced by medical organizations and executed contracts for the purchase of direct oral anticoagulants (DOACs). The consumption was calculated on the basis of a DDD (defined-daily-dose) and estimated DDDTID (defined-daily-dose/1000-inhabitants/day) for each DOACs: rivaroxaban, dabigatran and apixaban. The Rosstat database available on its official website were used as a source of inhabitants data for the Russian regions.

Results. A total of 57 866 records were entered into the analyzed databases of Cursor Marketing LLC (Russia) from 2017 to 2022, 47.38% of which indicated rivaroxaban as the drug being procured, 26.51% indicated dabigatran, and 26.11% indicated apixaban. Edoxaban was not procured by healthcare organizations. During the period investigated, there was an increase in the consumption of all DOACs studied, with a higher increase for apixaban (by an average of 284.6% per year), then rivaroxaban (by 144.8% per year) and, to a lesser extent, dabigatran (by 92.5% per year). The analysis of DOACs consumption in general showed that compared to 2017, the need for these drugs in medical organizations in 2022 increased by 18 times. The Urals Federal District consistently exceeds the national average in terms of DDDTID consumption. Noteworthy is the consumption dynamics of the regions of the Central Federal District and the North-Western Federal District, which made it possible to achieve DDDTID values above the national average for 5 out of 6 observation years. The lowest rates of DOACs consumption were observed in the Volga Federal District, which, despite positive growth dynamics, failed to reach the national average values. A high level of consumption (>10 DDDTID) of rivaroxaban was noted for the Arkhangelsk region (2018) and the Nenets Autonomous District (in 2021), dabigatran – only for the Arkhangelsk region (in 2018). Many more regions reached high levels of the apixaban consumption, especially in 2021.

Conclusion. Despite a number of limitations, the data on the volume of DOACs procurement can be used in the analysis of the consumption at both regional and national levels. When analyzing the DOACs consumption, the impact of COVID-19 pandemic and pharmacogenetic features of patients in different regions should be taken into account. During the studied period of time, a significant part of the Russian regions achieved a consumption level of rivaroxaban and apixaban, but not dabigatran, exceeding 1 DDDTID.

Keywords: oral anticoagulants; DOACs; consumption; rivaroxaban; apixaban; dabigatran

Abbreviations: MO – medical organization; DOACs – direct oral anticoagulants; MPs – medicinal products; RF – Russian Federation; FD – Federal District; DDD – defined-daily-dose; DDDTID – defined-daily-dose/1000-inhabitants/day.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение потребности системы здравоохранения в лекарственных средствах имеет особое значение в клинической фармакологии. Это эффективный метод исследования рациональности фармакотерапии, в частности, оценки её соответствия одобренным регуляторным органом и/или профессиональными медицинскими организациями (МО) руководствам и стандартам, а также оценки безопасности и эффективности назначенных лекарственных средств [1, 2]. Важным следствием изучения потребности в лекарственных препаратах (ЛП) является возможность прогнозирования потребления и оптимизации будущих закупок. Методология проведения подобных

исследований была опубликована Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)¹ в 2003 году. В результате работы международной экспертной группы были сформулированы принципы и подходы к анализу данных о потреблении, привлечению экспертов из смежных областей медицины, даны рекомендации по внедрению в широкую практику АТС / DDD классификации, по учету социальных и экономических факторов, влияющих на потребление лекарственных средств и т.д. [1].

¹ WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacology. Introduction to Drug Utilization Research. WHO; 2003. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/8280820396>

Значимая роль в современных схемах лечения и профилактики тромбоэмболий, в том числе выступающих причиной ишемических инсультов, которые характерны для ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы (ведущей причины смертности населения на протяжении многих лет), принадлежит современным пероральным антикоагулянтам или иначе – прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК) [3]. К ним относятся дабигатран (международная дата рождения – 2009 г.), ривароксабан, апиксабан (впервые одобренные к применению в 2011 г.) и эдоксабан (2013 г.). В результате клинического изучения этих ЛП были продемонстрированы наиболее оптимальные профили безопасности и эффективности в сравнении с препаратами предыдущих поколений (варфарин, аценокумарол, фенилин и др.). Немаловажным является и факт удобства их применения (более редкий прием в течение суток, отсутствие необходимости в мониторинге международного нормализованного отношения), что обеспечивает лучшую приверженность пациентов к терапии, особенно в пожилом и старческом возрасте [4–6]. По данным Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), Национального общества профилактической кардиологии, около 2% населения принимает пероральные антикоагулянты [7, 8]. Еще одним важным фактором роста назначений ПОАК является их клинико-экономическая эффективность, доказанная многочисленными исследованиями, в том числе проведенными и в условиях российской практики у пациентов с различной патологией [9–13].

Масштабы применения ПОАК как эффективного класса ЛП для профилактики и лечения тромботических осложнений растут во всем мире и значимым стимулом увеличения их потребления можно считать пандемию COVID-19 [14, 15].

ЦЕЛЬ. Изучение динамики стационарного потребления пероральных антикоагулянтов в разных регионах Российской Федерации за период с 2017 по 2022 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данная работа представляет собой неинтервенционное, ретроспективное исследование, являющееся анализом записей электронной базы данных об объявленных МО и выполненных контрактах на закупку ПОАК. Источником данных о потреблении ПОАК в стационарах различных регионов России выступила база данных ООО «Курсор Маркетинг»², которая занимается мониторингом закупок в здравоохранении РФ. Авторами был проанализирован массив записей (57 866 контрактов), осуществленных за период с 01 января 2017 по 31 декабря 2022 гг.

² Информационно-коммуникационные технологии «Курсор». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.cursor-is.ru>

Критериями включения записи в финальный анализ считали: принадлежность заказчика к бюджетным МО Российской Федерации; корректное указание региона нахождения МО; дату проведения контракта в период с 2017 по 2022 гг.; включение одного из ПОАК (ривароксабана, дабигатрана, апиксабана или эдоксабана) в качестве закупаемого ЛП.

Расчет потребления

Расчет потребления проводили в соответствии с методологическими рекомендациями ВОЗ на основании данных о технической единице потребления – DDD (defined-daily-dose или определенная суточная доза) для каждого из указанных в критериях включения ПОАК. Использовали значения DDD, представленные на сайте Сотрудничающего центра ВОЗ, по Методологии лекарственной статистики в г. Осло, Норвегия³. Использовалась актуальная на август 2023 года версия ATC / DDD классификатора.

Учитывая неравномерную плотность населения регионов Российской Федерации, полученные для каждого региона данные о DDD, в соответствии с изложенным Yan V.K.C. и соавт. [16] подходом, конвертировали в суррогатную единицу потребления – DDDTID (DDD в перерасчете на 1 000 человек в день).

В качестве источника данных по численности населения регионов РФ использовали данные Федеральной службы государственной статистики (Росстат), доступные на официальном сайте⁴. В связи с тем, что служба предоставляет данные ежегодно на 1 января каждого года, расчет DDDTID в разрезе отдельных месяцев или недель был невозможен, поэтому данные о численности на начало года считали неизменными до его окончания. Для 2020 года сделана поправка на високосность (плюс один день).

Этическая экспертиза

Анализируемая база данных не содержала персональных данных пациентов и медицинских работников. Исследование не предполагало медицинских вмешательств. Необходимости в получении одобрения Этического комитета для данного исследования не было.

Статистическая обработка

Для подготовки данных использовали программное обеспечение MS Excel (Microsoft Corporation, США), а для их обработки и анализа – Orange Data Mining (Университет г. Любляна, Словения)⁵ для вычисления показателей

³ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.whocc.no>

⁴ Федеральная служба государственной статистики РФ. Демография. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>

⁵ Data Mining Fruitful and Fun. Open source machine learning and data visualization. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://orangedatamining.com/>

описательной (медиана, квартили), сравнительной (тест одной пропорции, доверительные интервалы мультиномиальных пропорций по методу Вальда) и статистических показателей временных рядов (расширенный тест Дики–Фуллера для определения стационарности временного ряда, выявление трендов по тесту Манна–Кендалла). Средние значения представлены в виде медианы и значений 1-го и 3-го квартилей (25-й и 75-й процентиля) в виде Me (Q_1 ; Q_3). Данные представлены в виде абсолютных и процентных значений. Все полученные данные считали распределенными непараметрично.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего за указанный период исследования в базу данных ООО «Курсор-Маркетинг» было внесено 57 866 записей, соответствующих заявленным критериям включения. Из них 27 422 (47,38%; 95% ДИ=46,98; 47,79) контрактов содержали в качестве закупаемого ЛП ривароксабан, 15 338 (26,51%; 95% ДИ=26,15; 26,86) – дабигатран и 15 108 (26,11%; 95% ДИ=25,75; 26,47) – апиксабан. Эдоксабан МО страны в 2017–2022 гг. не закупался.

Из представленного на рисунке 1 графика динамики ежемесячных объемов закупок, выраженных в миллионах DDD для каждого из ПОАК, видно, что объемы закупаемого дабигатрана за указанный период значительно не изменялись (ежегодный прирост в среднем 92,5% (95% ДИ=71,65; 459,45)), хотя и характеризовались наличием растущего тренда ($p < 0,001$, тест Манна–Кендалла), в то время как для ривароксабана и апиксабана они возросли значительно. Кроме того, временной ряд, отражающий объем закупок этого ПОАК, продемонстрировал стационарность ($p < 0,0001$, расширенный тест Дики–Фуллера), что позволяет заключить, что колебания объемов закупок дабигатрана могли быть случайными. В отличие от дабигатрана, временные ряды объемов контрактов в DDD для ривароксабана и апиксабана были нестационарными ($p=0,953$ и $p=0,187$, соответственно). Для ривароксабана средний ежегодный прирост составил 144,8% (95% ДИ=105,35; 311,9), а для апиксабана – 284,6% (95% ДИ=70,1; 1059). Данные тренды согласуются с наблюдениями зарубежных исследователей [16–19]. Отметим, что изменение «лидирующей» позиции ривароксабана в госпитальных закупках произошло в 2020 году, когда объем контрактов этого ЛП уступил объему апиксабана (78,535 миллионов DDD против 107,977 миллионов DDD, соответственно). Это согласуется с ранними прогнозами некоторых отечественных исследователей, данных на основании изучения трендов клинических исследований [20].

Анализ потребления ПОАК в целом показал, что в сравнении с 2017 годом, потребность в этих ЛП в МО в 2022 году возросла в 18,35 раз. При этом пик потребления пришелся на 2021 год, когда потребность была в 28,5 раз больше, чем в 2017 г. Рост потребления ПОАК в стационарах разных

федеральных округов (ФО) характерен для всех регионов, но не был равномерным. Стабильно выше среднего по стране показатель потребления DDDTID наблюдался в Уральском ФО. Заслуживает внимания динамика потребления регионов Центрального (ЦФО) и Северо-Западного федеральных округов (СЗФО), которая позволила добиться значений объемов контрактов в DDD выше средних по стране на протяжении 5 из 6 лет наблюдения (за исключением 2022 года для СЗФО и 2018 года для ЦФО). Отдельного изучения требует значимый рост закупок (потребности) ПОАК стационаров СЗФО в 2018 году (37,912 миллионов DDD, из которых на Архангельскую область пришлось 36,132 миллионов DDD, что составило 95,307% (95% ДИ=95,3; 95,313)). Именно этим регионом объясняется первый пик роста закупок, приходящийся на осень 2018 года (Рис. 1). При численности населения Архангельской области в 1 049 080 человек (данные на 1 января 2018 года), что составляет только 7,525% (95% ДИ=7,511; 7,538), можно констатировать обнаружение статистически значимого отклонения от ожидаемой пропорциональной величины объема закупок ($p < 0,0001$ тест одной пропорции). Частично это может быть объяснено активной деятельностью службы клинической фармакологии в регионе и особенностями реализации программы по мониторингу антикоагулянтной терапии, которая была внедрена в практику в Архангельской области ранее других регионов (с 2007 г.) [8, 21].

Наиболее низкие показатели потребления ПОАК в стационарах, по результатам объявленных тендеров, наблюдались в Приволжском ФО, в котором, несмотря на положительную динамику роста, так и не удалось достичь средних по стране значений во всем наблюдаемом периоде. В Северо-Кавказском ФО и Южном ФО медианные значения потребления были ниже средних по стране на всем протяжении наблюдения за исключением 2017 и 2018 гг. для Южного ФО и 2020 г. для Северо-Кавказского ФО. Детально информация по потреблению ПОАК в ФО представлена на рисунке 2.

Детальная динамика потребления отдельных ПОАК по регионам ФО представлена в таблицах 1–8. С целью выделения регионов с высоким и низким потреблением каждого из изучаемых ЛП в разрезе отдельно взятого года нами был проведен анализ потребления из расчета менее 1 DDDTID (низкое потребление, группа 1) и более 10 DDDTID (высокое потребление, группа 3), значения соответствовавшие потреблению от 1 до 10 DDDTID составили 2 группу.

В результате проведенного анализа мы обнаружили, что в 2017, 2019, 2020 и 2022 годах для ривароксабана высокого потребления не было достигнуто ни в одном из регионов. В 2018 году этого показателя удалось достичь только в Архангельской области (31,38 DDDTID), а в 2021 г. – в Ненецком автономном округе (10,22 DDDTID).

Для дабигатрана потребление выше 10 DDD на 1 000 населения в день было обнаружено только в Архангельской области в 2018 году (31,57 DDDTID).

Таблица 1 – Показатели DDDTID ривароксабана (Р), апиксабана (А) и дабигатрана (Д) для регионов Дальневосточного федерального округа за период 2017–2022 гг.

Период	2017			2018			2019			2020			2021			2022		
Регион	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А
Амурская область	0,02	0,01	0,00	0,05	0,02	0,00	0,23	0,08	0,00	0,91	0,53	2,07	1,89	0,89	1,84	0,83	0,37	1,19
Бурятия Республика	0,03	0,08	0,00	0,03	0,06	0,01	0,07	0,07	0,05	0,58	0,48	2,42	1,78	0,75	10,76	0,56	0,51	0,79
Еврейская автономная область	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,49	0,00	0,00	0,92	0,25	7,16	2,13	0,17	2,46
Забайкальский край	0,09	0,02	0,00	0,14	0,02	0,00	0,55	0,08	0,00	1,68	0,07	0,68	1,36	0,07	0,72	2,06	0,10	1,87
Камчатский край	0,06	0,29	0,01	0,22	0,54	0,01	0,42	0,53	0,03	0,93	1,04	1,09	2,34	1,97	4,82	1,46	1,13	4,33
Магаданская область	0,34	0,00	0,00	0,43	0,21	0,00	0,62	0,16	0,00	0,89	0,27	2,10	1,74	1,37	7,14	1,11	0,34	5,62
Приморский край	0,03	0,03	0,01	0,12	0,03	0,01	0,18	0,02	0,06	0,37	0,25	1,09	0,98	0,14	4,52	1,02	0,26	1,96
Саха (Якутия) Республика	0,23	0,01	0,00	0,24	0,03	0,01	0,50	0,05	0,03	0,73	0,15	0,56	1,09	0,45	5,25	1,68	0,16	2,67
Сахалинская область	0,38	0,14	0,00	0,53	0,08	0,06	1,06	0,15	0,00	3,66	0,62	2,24	4,87	1,72	3,31	3,11	0,65	2,76
Хабаровский край	0,07	0,01	0,08	0,09	0,02	0,02	0,07	0,01	0,03	0,65	0,03	0,86	1,55	0,06	5,39	1,03	0,02	3,29
Чукотский автономный округ	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,27	0,30	1,10	0,67	0,38	5,26	1,87	1,83	18,91

Примечание: заливка ячейки – показатель DDDTID <1, заливка – DDDTID >10.**Таблица 2 – Показатели DDDTID ривароксабана (Р), апиксабана (А) и дабигатрана (Д) для регионов Приволжского федерального округа за период 2017–2022 гг.**

Период	2017			2018			2019			2020			2021			2022		
Регион	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А
Башкортостан Республика	0,09	0,03	0,02	0,06	0,02	0,02	0,54	0,06	0,25	0,62	1,05	0,92	0,50	0,08	2,28	0,80	0,16	1,03
Кировская область	0,14	0,04	0,00	0,23	0,02	0,00	0,33	0,15	0,00	1,21	0,50	1,83	2,57	0,52	10,25	0,90	0,26	1,97
Марий Эл Республика	0,62	0,01	0,00	0,67	0,04	0,06	0,04	0,04	0,00	0,91	0,36	0,86	1,54	0,38	3,53	0,82	0,24	1,82
Мордовия Республика	0,02	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,10	0,01	0,00	0,60	0,15	1,36	1,95	0,53	9,88	1,24	0,41	3,99
Нижегородская область	0,39	0,22	0,01	0,48	0,28	0,02	0,41	0,15	0,01	2,32	0,73	1,60	3,63	0,53	1,33	4,13	1,15	0,54
Оренбургская область	0,10	0,05	0,00	0,17	0,01	0,00	0,75	0,50	1,09	1,68	0,89	2,44	1,20	0,22	11,59	0,73	0,00	0,81
Пензенская область	0,08	0,09	0,00	0,09	0,05	0,00	0,16	0,09	0,00	0,93	0,70	0,89	1,52	0,88	1,21	1,35	0,93	0,54
Пермский край	0,08	0,01	0,01	0,10	0,06	0,05	0,10	0,03	0,02	1,43	0,52	1,47	2,04	0,13	8,57	2,12	0,26	6,87
Самарская область	0,04	0,02	0,00	0,06	0,01	0,00	0,06	0,02	0,01	1,27	0,29	2,42	1,15	1,59	2,94	1,62	0,56	4,14
Саратовская область	0,04	0,03	0,01	0,05	0,06	0,02	0,09	0,03	0,00	1,05	0,73	0,91	1,47	0,55	0,48	1,59	0,22	1,03
Татарстан Республика	0,08	0,01	0,02	0,13	0,02	0,04	0,20	0,03	0,09	0,54	0,56	1,72	1,09	0,12	3,42	1,19	0,19	0,20
Удмуртская Республика	0,02	0,02	0,02	0,03	0,04	0,03	0,01	0,02	0,00	0,61	1,20	1,11	0,95	0,62	4,38	0,57	0,07	1,61
Ульяновская область	0,01	0,00	0,00	0,02	0,00	0,03	0,04	0,01	0,09	0,37	0,25	1,19	1,02	0,53	4,89	0,38	0,08	4,22
Чувашская Республика – Чувашия	0,20	0,04	0,00	0,26	0,00	0,00	0,06	0,01	0,26	0,93	0,30	1,54	1,40	0,37	3,99	1,46	0,19	1,53

Примечание: заливка ячейки – показатель DDDTID <1, заливка – DDDTID >10.**Таблица 3 – Показатели DDDTID ривароксабана (Р), апиксабана (А) и дабигатрана (Д) для регионов Северо-Западного федерального округа и г. Санкт-Петербург за период 2017–2022 гг.**

Период	2017			2018			2019			2020			2021			2022		
Регион	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А
Архангельская область	0,15	0,02	0,04	31,38	31,57	31,41	0,24	0,02	0,13	0,53	0,08	1,89	2,10	0,01	3,29	0,33	0,05	1,75
Вологодская область	0,02	0,01	0,00	0,26	0,01	0,01	0,04	0,00	0,00	0,37	0,11	0,91	1,77	0,03	7,33	0,61	0,01	1,01
Калининградская область	0,05	0,03	0,00	0,10	0,02	0,01	0,26	0,03	0,07	0,61	0,32	0,63	1,72	0,02	2,15	1,64	0,26	0,53
Карелия Республика	0,35	0,06	0,02	0,48	0,02	0,07	1,33	0,14	0,23	3,64	0,60	2,06	5,80	0,66	8,44	5,20	0,51	1,92
Коми Республика	0,43	0,13	0,11	0,61	0,22	0,00	1,31	0,22	0,27	3,98	0,59	2,38	5,95	0,33	9,22	3,34	2,24	4,75
Ленинградская область	0,00	0,01	0,00	0,02	0,01	0,00	0,03	0,03	0,00	0,01	0,02	0,01	0,27	0,15	0,28	0,11	0,00	0,08
Мурманская область	0,06	0,12	0,05	0,07	0,03	0,15	0,15	0,05	0,21	0,51	0,39	1,94	1,25	0,01	5,77	0,71	0,19	2,77
Ненецкий автономный округ	3,31	0,02	0,00	2,69	3,04	0,00	7,25	0,74	0,01	7,90	0,98	0,18	10,22	1,06	1,31	2,14	0,10	0,03
Новгородская область	0,03	0,00	0,00	0,28	0,02	0,00	0,66	0,00	0,00	1,54	0,24	1,01	2,50	0,20	2,50	2,18	0,00	1,78
Псковская область	0,40	0,04	0,00	0,70	0,09	0,08	1,38	0,08	0,27	2,52	0,29	3,09	4,00	0,35	10,07	2,49	0,22	5,36
Санкт-Петербург	0,32	0,03	0,02	0,33	0,03	0,04	0,64	0,22	0,10	1,16	0,60	1,79	2,49	0,40	8,23	1,71	0,44	5,73

Примечание: заливка ячейки – показатель DDDTID <1, заливка – DDDTID >10..

Таблица 4 – Показатели DDDTID ривароксабана (Р), апиксабана (А) и дабигатрана (Д) для регионов Северо-Кавказского федерального округа за период 2017–2022 гг.

Период	2017			2018			2019			2020			2021			2022		
Регион	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А
Дагестан Республика	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	0,01	0,02	0,00	0,32	0,20	0,75	0,68	0,09	1,59	0,22	0,05	0,29
Ингушетия Республика	0,02	0,19	0,00	0,10	0,01	0,00	0,12	0,02	0,00	4,30	0,04	0,06	0,81	0,10	1,05	0,74	0,01	0,49
Кабардино-Балкарская Республика	0,02	0,09	0,01	0,36	0,12	0,10	0,58	1,45	0,04	0,55	0,26	0,85	0,43	0,28	5,39	0,33	0,04	0,19
Карачаево-Черкесская Республика	0,01	0,00	0,00	0,02	0,04	0,00	0,03	0,02	0,00	3,75	0,29	1,51	0,88	0,09	3,74	0,17	0,05	2,76
Северная Осетия Республика – Алания	0,03	0,02	0,00	0,09	0,01	0,01	0,12	0,03	0,00	1,47	0,39	2,31	1,87	0,46	5,23	0,50	0,11	1,58
Ставропольский край	0,22	0,02	0,00	0,08	0,01	0,01	0,17	0,41	0,05	1,50	0,91	1,04	2,70	0,39	4,49	1,86	0,29	3,67
Чеченская Республика	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01	0,00	0,11	0,03	0,01	0,54	0,04	0,31	0,16	0,06	0,26	0,10	0,09	0,18

Примечание: ■ заливка ячейки – показатель DDDTID <1.

Таблица 5 – Показатели DDDTID ривароксабана (Р), апиксабана (А) и дабигатрана (Д) для регионов Сибирского федерального округа за период 2017–2022 гг.

Период	2017			2018			2019			2020			2021			2022		
Регион	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А
Алтай Республика	0,04	0,01	0,00	0,54	0,04	0,16	0,39	0,00	0,21	0,77	0,18	0,60	1,75	0,04	6,82	1,88	0,26	1,75
Алтайский край	0,06	0,03	0,06	0,33	0,05	0,01	0,28	0,12	0,09	1,26	0,38	1,36	2,47	0,77	4,89	1,14	0,46	1,73
Иркутская область	0,23	0,03	0,02	0,03	0,02	0,04	0,03	0,03	0,25	0,64	0,13	1,97	1,65	0,40	4,93	1,35	0,13	3,23
Кемеровская область	0,01	0,03	0,01	0,04	0,06	0,01	0,14	0,04	0,02	1,68	0,60	1,82	2,20	0,45	4,09	2,31	0,74	3,08
Красноярский край	0,04	0,03	0,00	0,08	0,02	0,01	0,36	0,25	0,40	2,98	1,14	7,11	3,80	0,21	13,27	6,12	0,53	7,22
Новосибирская область	0,13	0,12	0,07	0,25	0,20	0,27	0,36	0,30	0,32	1,08	0,40	2,67	1,00	0,23	4,83	1,27	0,41	3,26
Омская область	0,14	0,27	0,01	0,02	0,02	0,01	0,04	0,03	0,04	0,29	0,67	2,75	1,20	0,03	7,38	0,57	0,11	0,25
Томская область	0,20	0,31	0,07	0,30	0,14	0,20	0,31	0,06	0,14	0,98	0,22	2,38	1,15	0,15	4,90	1,57	0,18	3,24
Тыва Республика	0,02	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,11	0,03	0,08	0,30	0,07	0,77	1,62	0,18	1,74	0,87	0,16	0,34
Хакасия Республика	0,04	0,04	0,00	0,04	0,05	0,03	0,09	0,16	0,33	0,50	0,52	4,87	0,66	0,09	6,52	0,98	0,30	5,34

Примечание: ■ заливка ячейки – показатель DDDTID <1, ■ заливка – DDDTID >10.

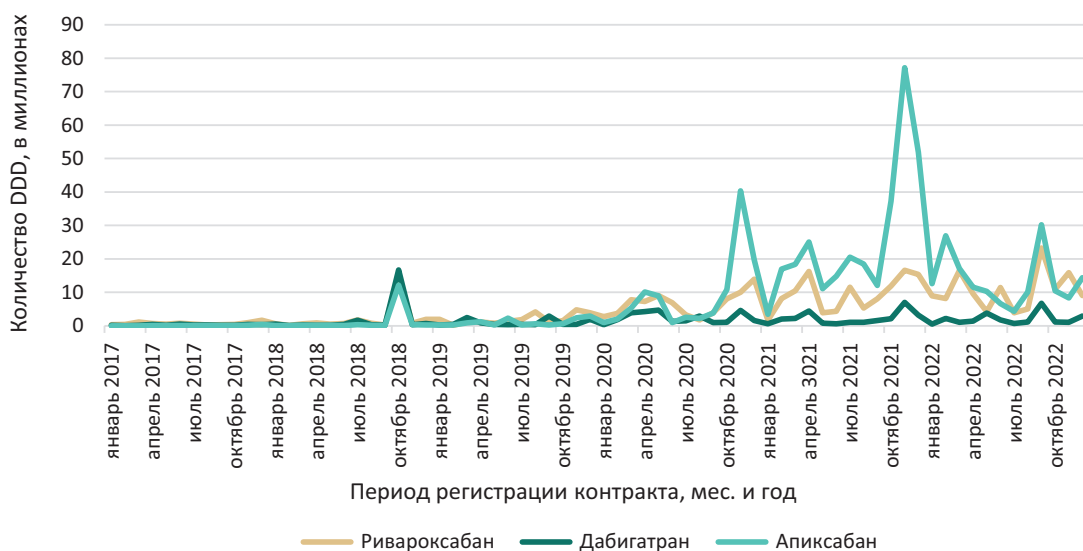


Рисунок 1 – Динамика изменения ежемесячных объемов объявленных закупок ПОАК в Российской Федерации (в миллионах DDD)

Таблица 6 – Показатели DDDTID ривароксабана (Р), апиксабана (А) и дабигатрана (Д) для регионов Уральского федерального округа и за период 2017–2022 гг.

Период	2017			2018			2019			2020			2021			2022		
Регион	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А
Курганская область	0,14	0,48	0,00	0,22	0,11	0,00	0,35	0,12	0,00	1,08	0,65	1,03	1,80	0,74	9,85	1,65	0,40	0,12
Свердловская область	0,05	0,04	0,02	0,09	0,04	0,06	0,20	0,05	0,09	1,00	0,34	0,90	1,79	0,11	9,41	1,67	0,39	1,72
Тюменская область	0,15	0,05	0,01	0,16	0,10	0,02	0,27	0,19	0,38	1,65	0,84	2,06	2,48	0,57	9,42	1,93	0,91	4,93
Ханты-Мансийский автономный округ	0,17	0,01	0,01	0,14	0,03	0,00	0,41	0,01	0,01	1,68	0,39	4,40	1,89	0,14	3,58	1,72	0,21	4,74
Челябинская область	0,02	0,03	0,01	0,10	0,10	0,02	0,13	0,05	0,12	1,01	0,28	1,95	1,63	0,52	7,66	0,81	0,29	4,56
Ямало-Ненецкий автономный округ	0,16	0,46	0,00	0,59	1,58	0,01	0,31	1,62	0,01	1,68	1,63	3,06	2,44	0,81	19,72	1,34	0,95	3,62

Примечание: заливка ячейки – показатель DDDTID <1, заливка – DDDTID >10.**Таблица 7 – Показатели DDDTID ривароксабана (Р), апиксабана (А) и дабигатрана (Д) для регионов Центрального федерального округа и г. Москва за период 2017–2022 гг.**

Период	2017			2018			2019			2020			2021			2022		
Регион	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А
Белгородская область	0,02	0,00	0,00	0,02	0,01	0,00	0,03	0,04	0,03	1,45	0,42	3,16	1,58	0,40	12,76	1,16	0,32	6,87
Брянская область	0,15	0,16	0,00	0,24	0,02	0,00	0,51	0,04	0,02	1,36	0,53	1,09	3,00	0,42	5,35	2,42	0,06	5,42
Владимирская область	0,04	0,01	0,00	0,07	0,01	0,00	0,08	0,01	0,00	0,83	0,43	0,35	1,59	0,51	6,52	1,56	0,03	2,74
Воронежская область	0,04	0,03	0,00	0,73	1,57	0,21	0,07	0,06	0,02	1,01	0,35	0,98	1,53	0,44	5,94	0,57	0,35	0,79
Ивановская область	0,08	0,03	0,00	0,23	0,06	0,00	0,24	0,06	0,02	2,72	0,27	1,93	0,50	0,38	15,45	2,33	1,15	7,47
Калужская область	0,80	0,00	0,04	0,60	0,02	0,07	1,20	0,05	0,48	2,72	0,68	2,47	3,70	0,29	5,99	9,57	0,56	33,25
Костромская область	0,01	0,00	0,00	0,02	0,08	0,00	0,04	0,10	0,03	0,34	0,55	1,52	0,10	0,15	4,28	0,10	0,08	1,11
Курская область	1,56	0,02	0,00	0,18	0,07	0,00	0,16	0,08	0,00	0,40	0,95	0,76	1,68	0,64	2,21	0,77	0,36	2,00
Липецкая область	0,06	0,01	0,00	0,04	0,02	0,00	0,06	0,02	0,03	0,90	0,85	2,65	1,13	0,20	7,20	1,83	0,59	1,62
Москва	0,28	0,16	0,13	0,82	1,06	0,10	2,13	1,22	1,57	4,04	1,29	3,11	6,00	1,69	10,51	5,95	1,27	6,35
Московская область	0,06	0,07	0,00	0,15	0,09	0,03	0,41	0,17	0,09	2,05	0,40	1,30	2,14	0,52	3,60	9,04	1,25	2,98
Орловская область	0,01	0,01	0,00	0,09	0,03	0,08	0,06	0,01	0,01	0,65	0,10	2,05	0,46	0,04	10,68	0,61	0,07	2,22
Рязанская область	0,05	0,01	0,00	0,08	0,00	0,00	0,13	0,02	0,00	0,61	0,18	0,40	6,09	0,54	2,44	2,09	0,55	3,20
Смоленская область	0,09	0,00	0,00	0,14	0,00	0,00	0,19	0,01	0,03	0,14	0,00	0,14	0,38	0,01	2,97	0,32	0,07	1,91
Тамбовская область	0,08	0,01	0,00	0,22	0,03	0,00	0,20	0,05	0,01	1,19	0,48	1,34	2,49	0,88	5,78	0,84	0,21	1,37
Тверская область	0,17	0,10	0,05	0,20	0,05	0,02	0,74	0,21	0,21	1,46	0,62	1,91	2,40	0,59	6,17	0,90	0,27	0,85
Тульская область	0,85	0,04	0,00	0,07	0,08	0,00	0,45	0,01	0,00	1,19	0,34	1,62	2,09	0,19	1,64	1,42	0,17	2,22
Ярославская область	0,11	0,05	0,01	0,16	0,03	0,05	0,11	0,03	0,11	0,93	0,28	2,17	0,55	0,08	4,88	0,73	0,33	2,20

Примечание: заливка ячейки – показатель DDDTID <1, заливка – DDDTID >10.**Таблица 8 – Показатели DDDTID ривароксабана (Р), апиксабана (А) и дабигатрана (Д) для регионов Южного федерального округа и г. Севастополь за период 2017–2022 гг.**

Период	2017			2018			2019			2020			2021			2022		
Регион	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А	Р	Д	А
Адыгея Республика	1,53	0,00	0,00	0,11	1,81	0,00	0,29	2,07	0,52	0,34	0,38	1,48	0,66	0,16	2,76	0,80	0,55	4,04
Астраханская область	0,12	0,04	0,01	0,11	0,01	0,00	0,66	0,16	0,11	0,81	0,36	1,65	2,35	1,19	4,63	1,65	0,01	1,57
Волгоградская область	0,14	0,02	0,01	0,21	0,30	0,01	0,11	0,03	0,01	1,32	0,10	14,91	1,43	0,02	4,95	2,36	0,10	0,81
Калмыкия Республика	0,10	0,03	0,00	0,10	0,00	0,00	0,26	0,02	0,00	1,09	0,03	1,13	2,06	0,20	1,23	1,52	0,03	0,25
Краснодарский край	0,07	0,03	0,00	0,07	0,04	0,02	0,07	0,04	0,03	0,62	0,32	2,08	0,65	0,44	3,00	0,83	0,23	0,93
Республика Крым	0,40	0,12	0,00	0,16	0,01	0,00	0,22	0,00	0,00	2,06	0,16	0,14	1,01	0,19	2,40	1,61	0,10	0,73
Ростовская область	0,06	0,07	0,00	0,22	0,06	0,01	0,12	0,04	0,03	0,95	0,66	0,75	1,24	0,44	6,46	1,37	0,38	1,75
Севастополь	0,50	0,00	0,00	1,14	0,01	0,00	3,44	0,03	0,00	4,77	0,48	0,42	3,82	0,19	2,12	5,53	0,02	0,16

Примечание: заливка ячейки – показатель DDDTID <1, заливка – DDDTID >10.

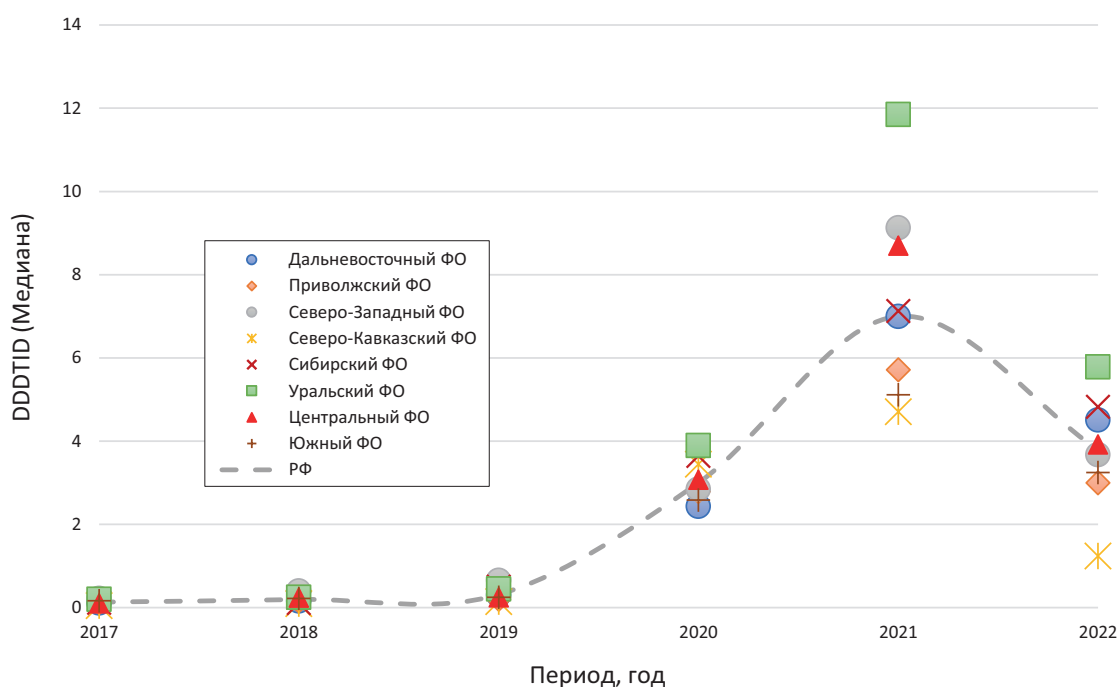


Рисунок 2 – Потребление ПАОК в федеральных округах РФ в 2017–2022 гг. (Me DDDTID)

Примечание: ФО – федеральный округ.

Для аликсабана в группу 3 вошли – Архангельская область в 2018 году (31,41 DDDTID), Волгоградская область в 2020 году (14,91 DDDTID); в 2021 году – Республика Бурятия (10,76 DDDTID), Кировская область (10,25 DDDTID), Оренбургская область (11,59 DDDTID), Псковская область (10,07 DDDTID), Красноярский край (13,27 DDDTID), Ямало-Ненецкий автономный округ (19,72 DDDTID), Белгородская область (12,76 DDDTID), Ивановская область (15,45 DDDTID), Орловская область (10,68 DDDTID) и город федерального значения Москва (10,51 DDDTID). В 2022 году в этой группе представлены только Калужская область (33,25 DDDTID) и Чукотский автономный округ (18,91 DDDTID). Такие изменения в потреблении аликсабана могут быть объяснены объявленной пандемией COVID-19 и включением ПАОК во Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)⁶ Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2020 г.

Среднее потребление всех ПАОК по стране, выраженное в DDDTID, составило в 2017 году – 0,132 (0,057; 0,317), в 2018 – 0,195 (0,105; 0,404), в 2019 – 0,315 (0,146; 0,667), в 2020 г. – 3,0 (2,246; 4,401), 6,998 (5,201; 9,985) и 3,79 (2,263; 6,133) в 2021 и 2022 гг., соответственно.

Только для одного региона РФ (г. Москва) было характерно стабильное средневыраженное

потребление всех ПАОК, наблюдаемое с 2018 года. Это может объясняться как интенсивной работой Департамента здравоохранения г. Москвы в плане стандартизации и внедрения эффективной антикоагулянтной терапии в практику стационаров, так и большой плотностью МО федерального значения в этом регионе, которые оказывают медицинскую помощь не только жителям столицы, но и пациентам из других частей страны.

Ограничения исследования

К основным ограничениям исследования следует отнести отсутствие учета амбулаторного назначения и соответственно применения ПАОК, которые могут составлять достаточно весомую часть потребления. К сожалению, данные об аптечном сегменте реализации ПАОК не доступны для широкой общественности и являются объектом мониторинга и коммерческого использования специализированными организациями. В тоже время известно, что в РФ соотношение между госпитальным и аптечным (он же амбулаторный) сегментом продаж ЛП составляет 16 и 84%, соответственно [22]. Кроме того, очевидно, что поступивший в МО в результате закупок ЛП не реализуется сразу, т.е. одномоментно. Он расходуется на протяжении длительного периода, по мере поступления пациентов в стационар. При этом допустимы ситуации, когда препарат, закупленный в течение одного периода (календарного года, например), будет использован в следующем временном периоде, насколько это будет позволять срок годности закупленного средства.

⁶ Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 8 изд. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf

Следует учитывать и генетические особенности фармакотерапии ПОАК. Как показали российские мультиэтнические исследования, в зависимости от этнической принадлежности пациента, дозы антикоагулянтов, в частности дабигатрана, могут значительно варьировать [23], а анализ потребления DDDTID без учета этнической группы пациента (особенно в регионах Северо-Кавказского, Сибирского, Уральского, Южного и Дальневосточного федеральных округов) может не полностью отражать реальное потребление ПОАК [20, 23–25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные в нашем исследовании данные закупок ПОАК стационарами РФ позволяют

нам сделать вывод, что такие данные можно использовать в анализе потребления тех или иных ЛП как на региональном, так и на государственном уровнях. Исследование продемонстрировало устойчивый рост потребления ПОАК в РФ, произошедший в период с 2017 по 2022 г. При этом максимальное потребление ЛП этой группы пришлось на 2021 год. Потребление ривароксабана, апиксабана и дабигатрана в разрезе отдельных регионов страны выражено неравномерно, и если в 2017–2019 гг. оно было преимущественно низким для большинства областей РФ, то в течение 2020–2022 гг. потребление составило от 1 и более DDDTID для ривароксабана и апиксабана (но не для дабигатрана) в большинстве регионов страны.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают признательность компании ООО «Курсор-Маркетинг» и лично Екатерине Михайловне Задонской за предоставленные материалы и их структурирование для последующего анализа.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). А.В. Матвеев – идея и концепция исследования, проведение исследования, систематизация и анализ данных, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; С.В. Глаголев – идея и концепция исследования, проведение исследования, систематизация данных, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; К.Н. Корянова – критический анализ полученных результатов, систематизация данных, редактирование текста рукописи; Д.А. Сычев – разработка концепции исследования, критический анализ полученных результатов, написание текста рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Pharmacoepidemiology // Strom B.L., Kimmel S.E., Hennessy S., editors. 50th ed. John Wiley & Sons, Ltd. – 2012. DOI: 10.1002/9781119959946
2. Чеберда А.Е. Исследования потребления лекарственных средств // Качественная клиническая практика. – 2017. – № 1. – С. 42–45.
3. Петров В.И., Герасименко А.С., Горбатенко В.С., Шаталова О.В. Фармакодинамика оральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий в остром периоде ишемического инсульта // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 222–232. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-4-222-232
4. Hanemaaijer S., Sodihardjo F., Horikx A., Wensing M., De Smet P.A., Bouvy M.L., Teichert M. Trends in antithrombotic drug use and adherence to non-vitamin K oral anticoagulants in the Netherlands // Int J Clin Pharm. – 2015. – Vol. 37, No. 6. – P. 1128–1135. DOI: 10.1007/s11096-015-0174-4
5. Канорский С.Г. Фибрилляция предсердий в старческом возрасте: управление рисками и особенности применения прямых пероральных антикоагулянтов // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 6. – С. 79–87. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1627
6. Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Вклад приверженности терапии антикоагулянтами в риск осложнений фибрилляции предсердий // Российский кардиологический журнал. 2019. – № 2. – С. 64–69. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-2-64-69
7. Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты // Терапия. – 2021. – Т. 10, № 51. – С. 23–41. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.23-41
8. Вавилова Т.В., Соловьева Л.В., Бекоева А.Б., Зубкова П.Ю., Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Мельничук Е.Ю., Хруслов М.В., Вереина Н.К., Сафин Д.Д., Галявич А.С., Sluiter M., Ендубаева Г.В., Шляхто Е.В. Лучшие практики Российской Федерации в организации антикоагулянтной терапии у больных высокого риска тромбоемболических осложнений // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 6. – С. 3945. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3945
9. Niyomsri S., Nimworapan M., Wongcharoen W., Dilokthornsakul P. Economic evaluation of direct oral anticoagulants compared to warfarin for venous thromboembolism in Thailand: a cost-utility analysis // Int J Environ Res Public Health. – 2023. – Vol. 20, No. 4. – Art. ID: 3176. DOI: 10.3390/ijerph20043176

10. Колбин А.С., Касимова А.Р., Гиляревский С.Р. Фармакоэкономическая оценка применения апиксабана для лечения и профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий в общей популяции и популяции пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями // *Качественная клиническая практика*. – 2022. – № 4. – С. 38–49. DOI: 10.37489/2588-0519-2022-4-38-49
11. Zhao Y.J., Lin L., Zhou H.J., Tan K.T., Chew A.P., Foo C.G., Oh C.T., Lim B.P., Lim W.S. Cost-effectiveness modelling of novel oral anticoagulants incorporating real-world elderly patients with atrial fibrillation // *Int J Cardiol*. – 2016. – Vol. 220. – P. 794–801. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.087
12. Lorenzoni V, Pirri S, Turchetti G. Cost-effectiveness of direct non-vitamin K oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for the management of patients with non-valvular atrial fibrillation based on available “Real-World” Evidence: The Italian National Health System Perspective // *Clin Drug Investig*. – 2021. – Vol. 41, No. 3. – P. 255–267. DOI: 10.1007/s40261-021-01002-z
13. Колбин А.С., Касимова А.Р., Гиляревский С.Р. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения апиксабана, ривароксабана и дабигатрана для профилактики развития инсульта и эмболий в сосуды большого круга кровообращения у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий // *Качественная клиническая практика*. – 2022. – № 4. – С. 50–59. DOI: 10.37489/2588-0519-2022-4-50-59
14. Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Возможность применения прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика*. – 2020. – № 4S. – С. 18–22. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-4S-18-22
15. Отделенов В.А., Матвеев А.В., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Научное обоснование и предпосылки применения прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19 // *Фарматека*. – 2020. – Т. 27, № 14. – С. 10–15. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.14.10-15
16. Yan V.K.C., Li H.L., Wei L., Knapp M.R.J., Wong I.C.K., Chan E.W. Evolving trends in consumption of direct oral anticoagulants in 65 countries/regions from 2008 to 2019 // *Drugs*. – 2023. – Vol. 83, No. 4. – P. 315–340. DOI: 10.1007/s40265-023-01837-0
17. Loo S.Y., Dell’Aniello S., Huiart L., Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care // *Br J Clin Pharmacol*. – 2017. – Vol. 83, No. 9. – P. 2096–2106. DOI: 10.1111/bcp.13299
18. Elewa H., Alhaddad A., Al-Rawi S., Nounou A., Mahmoud H., Singh R. Trends in oral anticoagulant use in Qatar: a 5-year experience // *J Thromb Thrombolysis*. – 2017. – Vol. 43, No. 3. – P. 411–416. DOI: 10.1007/s11239-017-1474-4
19. Lippi G., Mattiuzzi C., Cervellin G., Favaloro E.J. Direct oral anticoagulants: analysis of worldwide use and popularity using google trends // *Ann Transl Med*. – 2017. – Vol. 5, No. 16. – Art. ID: 322. DOI: 10.21037/atm.2017.06.65
20. Груздева А.А., Хохлов А.Л., Ильин М.В. Оральные антикоагулянты в профилактике тромбозов и тромбоэмболий у кардиологических пациентов: анализ применения в Российской Федерации // *Качественная клиническая практика*. – 2020. – № 1. – С. 69–79. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-69-79
21. Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Шемякина Н.Я., Алексеева А.С. Пациент-ориентированный подход как основа повышения эффективности и безопасности антитромботической терапии коморбидных пациентов. Роль антикоагулянтных кабинетов // *Клиническая геронтология*. – 2019. – Т. 25, № 11–12. – С. 19–24. DOI: 10.26347/1607-2499201911-12019-024
22. Улумбекова Г.Э., Калашникова А.В. Подходы к формированию концепции национальной лекарственной политики. Часть 1. Анализ рынка лекарственных препаратов в РФ. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение // *Вестник ВШОУЗ*. – 2018. – Т. 4. – С. 53–75. DOI: 10.24411/2411-8621-2018-14003
23. Сычев Д.А., Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Рыжикова К.А., Шувей Г.Н., Гришина Е.А., Созаева Ж.А., Маммаев С.Н., Гафуров Д.М., Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., Сулейманов С.Ш., Болиева Л.З., Созаева М.С., Жучкова С.М., Гималдинова Н.Е., Сидукова Е.Е., Асоскова А.В., Мумладзе Р.Б. Генетические детерминанты безопасности применения прямого ингибитора тромбина среди этнических групп Российской Федерации // *Биомедицина*. – 2019. – № 1. – С. 78–94. DOI: 10.33647/2074-5982-15-1-78-94
24. Скрипка А.И., Когай В.В., Листратов А.И., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. Персонализированный подход к назначению прямых оральных антикоагулянтов: от теории к практике // *Терапевтический архив*. – 2019. – Т. 91, № 7. – С. 111–120. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000045
25. Мирзаев К.Б., Иващенко Д.В., Володин И.В., Гришина Е.А., Акмалова К.А., Качанова А.А., Скрипка А.И., Миннигулов Р.М., Морозова Т.Е., Батурина О.А., Леванов А.Н., Шелехова Т.В., Калинин А.И., Напалков Д.А., Соколова А.А., Андреев Д.А., Сычев И.Н., Бочков П.О., Сычев Д.А. Новые фармакогенетические маркеры риска кровотечений на фоне применения прямых оральных антикоагулянтов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2020. – Т. 16, № 5. – С. 670–677. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-10-05

АВТОРЫ

Матвеев Александр Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала, руководитель Учебно-образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6636-3950. E-mail: matveevav@rmapo.ru

Глаголев Сергей Владимирович – соискатель кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0009-0008-9053-6779. E-mail: info@minzdrav.gov.ru

Корянова Ксения Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1571-9301. E-mail: kskor-16@mail.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680. E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com

УДК 616-092.9:615.21/26



Коррекция митохондриальной дисфункции триметокси-замещенными монокарбонильными аналогами куркумина в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера

Д.И. Поздняков, А.А. Вихорь, В.М. Руковицина, Э.Т. Оганесян

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Получена 15.10.2023

После рецензирования 16.12.2023

Принята к печати 29.12.2023

Болезнь Альцгеймера (БА) – нейродегенеративное заболевание, представляющее собой терминальную форму деменции с угрожающими темпами распространения. Лечение БА подразумевает, как правило, симптоматическую терапию, однако области поиска новых средств для коррекции БА сосредотачиваются на патогенетических особенностях заболевания, например, митохондриальной дисфункции.

Цель. Изучить влияние триметокси-замещенных монокарбонильных аналогов куркумина на изменение митохондриальной функции гиппокампа у крыс с экспериментальной БА.

Материалы и методы. БА моделировали у крыс-самок линии Wistar путем введения агрегатов β -амилоида 1-42 в СА1 часть гиппокампа. Анализируемые соединения с шифрами AZBAX4 и AZBAX6 в дозе 20 мг/кг каждое, а также препарат сравнения донепезил в дозе 50 мг/кг вводили перорально на протяжении 30 дней с момента проведения оперативного вмешательства. По истечении указанного времени в митохондриальной фракции гиппокампа крыс оценивали изменение клеточного дыхания, активности цитратсинтазы, цитохром-с-оксидазы, сукцинатдегидрогеназы и концентрации аденозинтрифосфата (АТФ), апоптоз-индуцирующего фактора и митохондриального пероксида водорода.

Результаты. В ходе исследования было показано, что применение соединений AZBAX4 и AZBAX6 способствовало повышению интенсивности аэробного метаболизма на 83,9 ($p < 0,05$) и 35,9% ($p < 0,05$) соответственно, при снижении активности анаэробного на 27,7 ($p < 0,05$) и 20,6% ($p < 0,05$) соответственно. Также на фоне введения анализируемых соединений AZBAX4 и AZBAX6 отмечено достоверное повышение активности цитратсинтазы, сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы, а также уровня АТФ в ткани гиппокампа на 112,8 ($p < 0,05$) и 117,1% ($p < 0,05$) соответственно. Применение донепезила приводило к статистически значимому увеличению интенсивности аэробных реакций – на 24,0% ($p < 0,05$), активности цитратсинтазы – на 80,0% ($p < 0,05$) и концентрации АТФ – на 68,5% ($p < 0,05$). Также стоит отметить уменьшение апоптоз-индуцирующего фактора и митохондриального пероксида водорода на фоне применения анализируемых веществ.

Заключение. На основании полученных данных можно предполагать, что применение соединений AZBAX4 и AZBAX6 способствовало повышению функциональной активности митохондрий клеток гиппокампа крыс с БА, превосходя при этом референт донепезил. Целесообразно продолжить дальнейшее изучение соединений AZBAX4 и AZBAX6 как возможных средств патогенетической коррекции БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; митохондриальная дисфункция; аналоги куркумина; нейропротекция

Список сокращений: БА – болезнь Альцгеймера; А β – амилоид β ; ГМ – головной мозг; ЛО – ложнооперированные животные; НК – негативный контроль; СДГ – сукцинатдегидрогеназа; СоХ – цитохром-с-оксидаза; ЦС – цитратсинтаза; АТФ – аденозинтрифосфат; ТОММ – транспортер внешней митохондриальной мембраны; А β РР – белок предшественник β -амилоида, OCR – потребление кислорода; АИФ – апоптоз-индуцирующий фактор; MitoH₂O₂ – митохондриальный пероксид водорода.

Для цитирования: Д.И. Поздняков, А.А. Вихорь, В.М. Руковицина, Э.Т. Оганесян. Коррекция митохондриальной дисфункции триметокси-замещенными монокарбонильными аналогами куркумина в условиях экспериментальной болезни Альцгеймера. *Фармация и фармакология*. 2023;11(6):471-481. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-471-481

© Д.И. Поздняков, А.А. Вихорь, В.М. Руковицина, Э.Т. Оганесян, 2023

For citation: D.I. Pozdnyakov, A.A. Vichor, V.M. Rukovitsina, E.T. Oganessian. Correction of mitochondrial dysfunction with trimethoxy-substituted monocarbonyl curcumin analogues in experimental Alzheimer's disease. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(6):471-481. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-471-481

Correction of mitochondrial dysfunction with trimethoxy-substituted monocarbonyl curcumin analogues in experimental Alzheimer's disease

D.I. Pozdnyakov, A.A. Vichor, V.M. Rukovitsina, E.T. Oganessian

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Received 15 Oct 2023

After peer review 16 Dec 2023

Accepted 29 Dec 2023

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that is a terminal form of dementia with an alarming spread rate. The treatment of AD usually involves symptomatic therapy, but the research field for new medicines to correct AD focus on the pathogenetic keys of the disease, i.e., a mitochondrial dysfunction.

The aim of the work was to evaluate the effect of trimethoxy-substituted monocarbonyl curcumin analogues on changes in the mitochondrial function of the hippocampus in AD rats.

Materials and methods. AD was modeled in female Wistar rats by the injection of β -amyloid aggregates 1-42 into the CA1 part of the hippocampus. The tested compounds AZBAX4 and AZBAX6 at a dose of 20 mg/kg each, as well as the reference donepezil at a dose of 50 mg/kg, were administered orally for 30 days after the surgery. After the specified time had passed, the changes in the cellular respiration, a citrate synthase activity, cytochrome-c-oxidase, succinate dehydrogenase, and adenosine triphosphate (ATP) concentrations were evaluated in the mitochondrial fraction of the rat hippocampus.

Results. During the study, it was shown that the use of AZBAX4 and AZBAX6 compounds contributed to an increase in the intensity of aerobic metabolism by 83.9 ($p < 0.05$) and 35.9% ($p < 0.05$), respectively, while reducing the activity of anaerobic one by 27.7 ($p < 0.05$) and 20.6% ($p < 0.05$), respectively. Against the background of the tested compounds AZBAX4 and AZBAX6 administration, there was also a significant increase in the activity of citrate synthase, succinate dehydrogenase and cytochrome-c-oxidase, as well as the level of ATP in the hippocampal tissue by 112.8 ($p < 0.05$) and 117.1% ($p < 0.05$), respectively. The use of donepezil led to a significant increase in the intensity of aerobic reactions – by 24.0% ($p < 0.05$), a citrate synthase activity – by 80.0% ($p < 0.05$) and the ATP concentration – by 68.5% ($p < 0.05$). Against the background of the use of the analyzed substances, a decrease in the apoptosis-inducing factor and mitochondrial hydrogen peroxide is also worth noting.

Conclusion. Based on the obtained data, it can be assumed that the use of AZBAX4 and AZBAX6 compounds contributes to an increase in the functional activity of the mitochondria of hippocampal cells of AD rats, while surpassing the reference donepezil. It is perspective to continue a further study of AZBAX4 and AZBAX6 compounds as possible medicines of a pathogenetic correction of AD.

Keywords: Alzheimer's disease; mitochondrial dysfunction; curcumin analogues; neuroprotection

Abbreviations: AD – Alzheimer's disease; A β – amyloid β ; SO – sham-operated animals; NC – negative control; SDH – succinate dehydrogenase; CoX – cytochrome-c-oxidase; CS – citrate synthase; ATP – adenosine triphosphate; TOMM – transporter of the outer mitochondrial membrane; A β PP – precursor protein β -amyloid; OCR – oxygen consumption rate, AIF – apoptosis-inducing factor; MitoH₂O₂ – mitochondrial hydrogen peroxide.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) – хроническое нейродегенеративное заболевание, основным клиническим симптомом которого является прогрессирующий когнитивный дефицит. БА занимает 6 место среди ведущих причин смертности, при этом уровень летальности от БА в период с 2000 по 2019 год увеличился на 145% [1], тогда как смертность от сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета и ВИЧ-инфекции с течением времени снижалась. Помимо высокой эпидемиологической составляющей БА оказывает значительное влияние на экономику здравоохранения. Так, в 2022 году на уход за пациентами, страдающими от БА, было затрачено 339,5 млрд. долларов США [2].

Патогенетически БА характеризуется потерей

нейронов, синаптической дисфункцией и образованием агрегатов гиперфосфорилированного тау-белка, а также патологических включений β -амилоида [3]. Важными элементами патогенеза БА являются: окислительный стресс, реакции воспаления, эксайтотоксичность, дисбаланс стероидных гормонов (эстрогенов, андрогенов и кортикостероидов) и эндоканабиноидной системы [4]. Однако, несмотря на накопленный научный и практический опыт в области изучения патофизиологии и терапевтических стратегий БА, многие вопросы остаются нерешенными. Одним из них остается вопрос об механизмах нейротоксичности β -амилоида и опосредованной им потери когнитивных функций, что является главным недостатком амилоидной теории развития БА. С целью интерпретации существующей

амилоидной гипотезы БА было предложено несколько концепций, ведущей из которых можно считать теорию «митохондриального каскада» [5]. Основные положения гипотезы «митохондриального каскада» подразумевают, что в основе большинства патологических изменений ткани головного мозга (ГМ) при БА лежит дисфункция митохондрий.

Митохондрии, прежде всего, известны как органеллы, выполняющие энергосинтетическую, редокс- и апоптоз-регулирующую функции. Кроме того, митохондрии необходимы для синтеза нейрональных железосернистого белка и гема, а также работы транспортеров обратного нейронального захвата. Митохондрии обеспечивают важный буферный механизм регулирования концентрации кальция. Учитывая тот факт, что нейроны ГМ являются клетками, чрезвычайно зависимыми от дефицита энергии, содержат высокие концентрации кальция и чувствительны к окислительному повреждению, нарушение функции митохондрий будет значительно сказываться на их выживаемости [6]. На сегодняшний день большое количество исследований продемонстрировало, что нарушение функции митохондрий неизменно предшествует клиническому проявлению БА, при этом под данным позитронно-эмиссионной томографии с использованием фтор-2-дезоксиглюкозы наиболее негативные изменения происходят в гиппокампе и коре больших полушарий [7].

Поскольку митохондриальная дисфункция (МД) является основным связующим звеном между всеми предполагаемыми частями патогенеза БА, таргетное воздействие на митохондрии клетки может являться новым подходом лечения БА. При этом, вещества, корректирующие нарушенные процессы в митохондриях, по-видимому, компенсируют дефицит энергии и устраняют окислительный стресс, что приводит к восстановлению работы различных метаболических путей, включая цикл Кребса, β -окисление жирных кислот, окислительное фосфорилирование, биосинтез гема и гликолиз [8].

По данным Bhatia S. и соавт., на 2022 год зарегистрировано 14 клинических исследований, направленных на изучение возможности коррекции митохондриальной дисфункции при БА. При этом, в большинстве исследований отмечается, что наиболее выраженным эффектом обладают вещества-антиоксиданты: MitoQ, эпигаллокатехингаллат, прамипексол, ресвератрол, экстракт центеллы азиатской, комбинация омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и альфа-липоевой кислоты [9]. Также было показано, что некоторые производные коричной кислоты [10] и глицетеин [11] могут уменьшать проявления МД нейронов при БА. Однако поиск новых соединений–корректоров МД остается актуальным. Chainoglou E. и соавт. указывают, что перспективными объектами для изучения в качестве

средств терапии БА в контексте восстановления митохондриальной функции нейронов могут являться бис-симметричные соединения, имеющие структуру, аналогичную куркумину (1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-дион)–куркуминоидов [12].

ЦЕЛЬ. Оценить влияние триметокси-замещенных монокарбонильных куркуминоидов на изменение митохондриальной функции гиппокампа у крыс с экспериментальной БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Исследование выполнено на 50 половозрелых крысах-самках линии Wistar массой тела 200–220 г., полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Россия). Во время эксперимента животные содержались в стандартных условиях вивария Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета (ПМФИ) в полипропиленовых клетках по 5 особей. Доступ крыс к полнорационному экструдируемому корму и воде не ограничивали. Подстил (гранулированную фракцию твердых пород древесины) меняли не реже чем 1 раз в 3 дня. Условия содержания исключали стрессирование животных: температура окружающего воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность 55–65% при 12-часовом цикле день / ночь. Оперативные манипуляции выполнены под хлоралгидратной анестезией (внутрибрюшинное введение хлоралгидрата (PanReas Applichem, Испания) в дозе 350 мг/кг). Эвтаназию животных осуществляли после анестезии и забора биоматериала путем цервикальной дислокации.

Концепция работы была одобрена Локальным этическим комитетом ПМФИ (протокол № 8 от 07.07.2023). Исследование соответствовало положениям Директивы ЕС 2010/63¹ и принципам ARRIVE 2.0 [13].

Экспериментальная модель болезни Альцгеймера

БА спорадического фенотипа моделировали у крыс путем инъекции фрагментов β -амиоида 1-42 ($\text{A}\beta_{1-42}$) в CA1 фрагмент гиппокампа (стереотаксические координаты: переднезадняя – 3,8 мм, медиально-латеральная – 2 мм, дорсально-вентральная – 2,6 мм от брегмы). Агрегаты $\text{A}\beta_{1-42}$ (Sigma-Aldrich, Германия) получали путем растворения белковых фрагментов $\text{A}\beta_{1-42}$ в смеси диметилсульфоксида (Вектон, Россия) и

¹ Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях / пер. с англ. Под ред. М.С. Красильщиковой, И.В. Белозерцевой. Санкт-Петербург, 2012. – 48 с.

фосфатно-солевого буферного раствора (рН=7,4) в соотношении 1:10 при температуре 4°C. Полученный раствор инкубировали на протяжении 3-х дней при непрерывном перемешивании. Агрегаты AB_{1-42} вводили анестезированным хлоралгидратом животным, для чего скальпировали теменную область и проделывали трепанационное отверстие. Далее при помощи микродозатора с иглой G30 вводили агрегаты AB_{1-42} в конечной концентрации 1 ммоль/л в объеме 5 мкл. Игла оставалась в месте инъекции в течение 5 мин, после чего ее извлекали. Рану ушивали и обрабатывали 10% раствором повидон-йода («Бетадин» Эгис Фармацевтический завод ЗАО, Россия) [14].

Анализируемые соединения

Исследуемые вещества (1E, 4E)-1,5-бис(3,4,5-триметоксифенил)пента-1,4-диен-3-он (шифр AZBAX4) и (1E, 4E)-1,5-бис(2,4,6-триметоксифенил)пента-1,4-диен-3-он (шифр AZBAX6) были получены на кафедре органической химии ПМФИ. Идентификацию структуры анализируемых веществ проводили методом ИК-, УФ- и ЯМР-спектроскопии [15]. Исследуемые соединения вводили перорально в дозе 20 мг/кг в виде тонкодисперсной суспензии, приготовленной *ex tempore* на основе фосфатно-солевого буферного раствора с рН=7,4 [16]. В качестве препарата сравнения использовали донепезил (Алзепил®, Эгис Фармацевтический завод ЗАО, Россия) в дозе 50 мг/кг, перорально в виде суспензии [17]. Продолжительность введения изучаемых веществ и референта была аналогичной и составила 30 дней с момента моделирования БА.

Экспериментальные группы

Все животные были рандомизированы по массе тела (не более 10% отклонения в группе и между группами) на 5 равных групп по 10 особей в каждой: ложнооперированные животные (ЛО); негативный контроль (НК); группа животных, получавшая референтный препарат (донепезил); группа животных, получавшая анализируемое соединение под шифром AZBAX4; группа животных, получавшая анализируемое соединение под шифром AZBAX6. Крысам всех групп, за исключением ЛО, моделировали БА по описанной выше методике. К ЛО группе крыс последовательно применялись манипуляции аналогичные таковым при воспроизведении БА, за исключением введения фрагментов AB_{1-42} .

Подготовка биоматериала

По окончании 30-дневного периода введения анализируемых соединений и референта животных декапитировали под хлоралгидратной анестезией, извлекали ГМ и помещали на ледяную баню (температура не выше 4°C). Далее отделяли мозжечок, по центральной борозде

разделяли полушария, выделяли гиппокамп, который гомогенизировали в буферном растворе, состоящем из 0,1% раствор бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich, Германия)+215 ммоль маннита (Sigma-Aldrich, Германия)+1 ммоль этиленгликольтетраацетата натрия (Sigma-Aldrich, Германия)+75 ммоль сахарозы (Sigma-Aldrich, Германия)+20 ммоль 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновой кислоты (Sigma-Aldrich, Германия). Гомогенат центрифугировали (здесь и далее центрифуга CM-50, ELMi, Латвия) в течение 2 мин при 1 100 g. Полученный супернатант разделяли на две части. Первую аликвоту в количестве 700 мкл переносили в пробирки Эппендорфа и наслаивали 75 мкл 10% перколлы (Sigma-Aldrich, Германия). Полученную смесь центрифугировали в течение 10 мин при 18 000 g. Осадок ресуспендировали в 1 мл изолирующей среды и повторно центрифугировали в течение 5 мин при 10 000 g. В полученном супернатанте (митохондриальная фракция) определяли интенсивность аэробного и анаэробного дыхания, активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), цитохром-с-оксидазы (CoX) и цитратсинтазы (ЦС). Вторую аликвоту супернатанта использовали для определения аденозинтрифосфата (АТФ), митохондриального пероксида водорода ($MitoH_2O_2$) и апоптоз-индуцирующего фактора (АИФ) [18, 19].

Оценка интенсивности клеточного дыхания

Интенсивность аэробного дыхания определяли по изменению потребления кислорода (OCR) в анализируемой среде при добавлении 4-(трифлуорометокси)фенилгидразона) малонитрила в концентрации 1 μ М/л и пирувата (15 ммоль/л) в качестве субстрата. Активность анаэробного обмена оценивали респирометрически при внесении в среду глюкозы (15 ммоль/л) в качестве субстрата и олигомицина (1 мкг/мл). Потребление кислорода регистрировали на лабораторном респирометре АКПМ 1-01Л (Альфа-Бассенс, Россия) и выражали в промилле (ppm)/мг белка, содержание которого определяли по методу Бредфорда. Реактивы, используемые при проведении респирометрического анализа, предоставлены Sigma-Aldrich (Германия) [20, 21].

Оценка активности сукцинатдегидрогеназы

Активность СДГ оценивали спектрофотометрически (здесь и далее спектрофотометр СФ-102, Аквилон, Россия) с помощью реакции сукцинатзависимого восстановления дихлорфенолиндофенола при добавлении в анализируемую среду ротенона при 600 нм. Среда реакции содержала: 40 мкм дихлорфенолиндофенола, 1 мМ цианида калия, 10 μ М ротенона и 50 μ М кофермента Q_2 . Реакцию инициировали добавлением 10 мМ сукцината. Активность фермента выражали в Ед/мг белка. Реактивы, используемые в ходе анализа, предоставлены Sigma-Aldrich (Германия) [22].

Оценка активности цитохром-с-оксидазы

Активность CoX определяли по изменению оптической плотности среды реакции окисления цитохрома С (II) в присутствии цианида калия при 500 нм. Среда инкубации содержала цитохром С (II) – 15 μM и додецилсульфатнатрия 0,03% раствор. Активность фермента выражали в Ед/мг белка. Реактивы, используемые в ходе анализа, предоставлены Sigma-Aldrich (Германия) [23].

Оценка активности цитратсинтазы

Активность ЦС оценивали спектрофотометрическим методом, основанным на определении окрашенных продуктов реакции деградации 5,5'-ди-тиобис-(2-нитробензойной кислоты) в присутствии ацетил-КоА и оксалоацетата при 412 нм. Среда реакции содержала: 0,1 мМ 5,5'-дителиобис-(2-нитробензойную кислоту, 50 мМ ацетил-КоА и 50 мМ оксалоацетат. Активность фермента выражали в Ед/мг белка. Реактивы, используемые в ходе анализа, предоставлены Sigma-Aldrich (Германия) [24].

Определение концентрации аденозинтрифосфата и апоптоз-индуцирующего фактора

Содержание АТФ и АИФ в супернатанте гиппокампа и коры больших полушарий определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием видоспецифичных наборов реактивов. Наборы для анализа были предоставлены Cloud Clone Corp. (США, лот № L231018913). Ход анализа соответствовал рекомендациям производителя. Аналитический сигнал считывали с применением микропланшетного ридера Infinite F50 (Tecan, Австрия).

Определение концентрации митохондриального пероксида водорода

Содержание MitoH_2O_2 определяли флуоресцентным методом (спектрофлуориметр Hitachi MPF-4, Япония) с использованием стандартного набора Amplex Red (Thermo Fisher Scientific, США). Концентрацию MitoH_2O_2 выражали в ммоль/мг белка.

Статистический анализ

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с применением возможностей программного комплекса «StatPlus 7.0» (AnalystSoft Inc., США, лицензия 16887385). Полученные данные были проверены на нормальность распределения согласно критерию Шапиро–Уилка. Для сравнения групп средних применяли параметрические методы ANOVA с пост-тестом Ньюмена–Кейлса и непараметрические методы статического анализа – тест Крускала–Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение процессов клеточного дыхания в митохондриальной фракции гиппокампа крыс с БА

В ходе исследования было показано, что у НК группы крыс в сравнении с ЛО животными отмечено уменьшение интенсивности аэробного дыхания (Рис. 1) на 60,5% ($p < 0,05$), при повышении анаэробного – на 164,8% ($p < 0,05$). На фоне применения донепезила наблюдалось увеличение активности аэробных процессов по отношению к нелеченым крысам на 24,0% ($p < 0,05$), тогда как интенсивность анаэробного дыхания статистически достоверно не изменилась. В тоже время у животных, которым вводили соединения AZBAX4 и AZBAX6, активность аэробного метаболизма превосходила аналогичную у НК группы крыс на 83,9 ($p < 0,05$) и 35,9% ($p < 0,05$) соответственно, что сопровождалось снижением анаэробных реакций на 27,7 ($p < 0,05$) и 20,6% ($p < 0,05$) соответственно. Стоит отметить, что при введении животным соединения AZBAX4 интенсивность аэробного метаболизма была выше, а анаэробного соответственно ниже, чем у крыс, получавших донепезил, на 48,3 ($p < 0,05$) и 30,8% ($p < 0,05$) соответственно. Введение соединения AZBAX4 способствовало снижению активности анаэробных реакций в сравнении с животными, которым вводили донепезил, на 24,0% ($p < 0,05$).

Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение активности ферментов в митохондриальной фракции гиппокампа крыс с БА

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у животных НК группы наблюдалось снижение активности СДГ, CoX и ЦС по отношению к ЛО группе крыс на 77,0 ($p < 0,05$), 90,5 ($p < 0,05$) и 60,3% ($p < 0,05$) соответственно. Применение донепезила способствовало повышению активности ЦС в сравнении с НК группой животных на 80,0% ($p < 0,05$), тогда как активность СДГ и CoX статистически значимо не изменилась. На фоне введения соединения AZBAX4 отмечено увеличение (по отношению к НК группе крыс) активности СДГ на 154,3% ($p < 0,05$), CoX – на 180,4% ($p < 0,05$), ЦС – 97,8% ($p < 0,05$), тогда как при применении AZBAX6 активность ферментов СДГ, CoX и ЦС повысилась относительно показателей НК группы на 115,9 ($p < 0,05$), 180,4 ($p < 0,05$) и 71,1% ($p < 0,05$) соответственно.

Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение концентрации АТФ в ткани гиппокампа крыс с БА

Анализируя изменение концентрации АТФ (Рис. 2) в ткани гиппокампа у крыс с БА было установлено, что у НК группы животных содержание

АТФ снизилось на 61,1% ($p < 0,05$) по отношению к ЛО крысам. На фоне введения донепезила, соединений AZBAH4 и AZBAH6 уровень АТФ увеличился в сравнении с показателем НК группы животных на 68,5% ($p < 0,05$), 112,8 ($p < 0,05$) и 117,1% ($p < 0,05$) соответственно.

**Влияние анализируемых соединений
и донепезила на изменение концентрации
апоптоз-индуцирующего фактора
в ткани гиппокампа крыс с БА**

При оценке изменения концентрации АИФ таки гиппокампа крыс (Рис. 3) было установлено, что у НК группы животных данный показатель был выше, чем у ЛО крыс в 3,8 раза ($p < 0,05$). В тоже время на фоне введения донепезила, соединений AZBAH4 и AZBAH6 концентрация АИФ уменьшилась в сравнении с НК группой животных на 24,2 ($p < 0,05$), 46,1 ($p < 0,05$) и 42,8% ($p < 0,05$) соответственно.

**Влияние анализируемых соединений
и донепезила на изменение концентрации
MitoH₂O₂ в ткани гиппокампа крыс с БА**

В ходе исследования было показано, что у НК группы крыс концентрация MitoH₂O₂ превосходила аналогичный показатель ЛО животных в 5,4 раза ($p < 0,05$). При применении соединений AZBAH4 и AZBAH6 содержание MitoH₂O₂ уменьшилось по отношению к нелеченым животным на 63,7 ($p < 0,05$) и 54,8% ($p < 0,05$), тогда как введение донепезила не оказало значимого влияния на изменение концентрации MitoH₂O₂ в ткани гиппокампа крыс (Рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

БА – одно из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний, является главной причиной деменции. В последние годы заболеваемость БА не только не уменьшается, но и имеет тенденцию к росту, что, вероятно, связано с увеличением продолжительности жизни населения. На сегодняшний день не существует эффективных методов лечения БА, а имеющиеся терапевтические стратегии сосредоточены, как правило, на коррекции симптомов. Во многом отсутствие лечения связано с не до конца установленным этиопатогенезом заболевания. Для объяснения особенностей этиологии и патогенеза БА было выдвинуто несколько гипотез, которые как указывает Swerdlow R.H., должны учитывать возрастные особенности, патофизиологию амилоидогенеза и тау-патологии, генетический полиморфизм апополипротеина Е, изменения в церебральной сосудистой системе, воспаление и инсулинорезистентность [25]. Одной из гипотез, позволяющих объяснить практически все выявленные на данный момент патофизиологические

механизмы БА, является теория «митохондриального каскада» [26].

Известно, что при последовательном расщеплении белка предшественника β -амилоида (A β PP) образуется побочный продукт – A β , олигомерные конформации которого длиной в 42 аминокислоты инициируют нейродегенерацию. В тоже время A β PP и A β могут частично проникать в митохондрии, используя транспортер внешней митохондриальной мембраны (ТОММ). Однако, данный транспорт является неполным, поскольку этому препятствует кислотный домен A β PP, в результате чего нарушается архитектура митохондриальных мембран, снижается интенсивность реакций окислительного фосфорилирования и активность митохондриальных ферментов, в частности CoX [27]. Кроме того, A β нарушает кальциевую буферную емкость митохондрий, усугубляя тем самым дефицит макроэргических соединений [28]. Учитывая важную роль митохондрий в патогенезе БА неудивительно, что данные органеллы стали перспективными фармакотерапевтическими мишенями.

В связи с этим данное исследование было посвящено изучению влияния двух триметокси-замещенных монокарбонильных аналогов куркумина на изменение митохондриальной функции клеток гиппокампа крыс с экспериментальной БА. Куркуминоиды представляет собой класс соединений, обладающих обширным спектром фармакологической активности, включая влияние на внутриклеточные сигнальные пути, регулирующие пролиферацию [29]. Важной особенностью монокарбонильных куркуминоидов, в отличие от полных структурных аналогов куркумина, является лучший фармакокинетический профиль и более высокая липофильность, что может обеспечивать проникновение веществ в ткань ГМ в значительных терапевтических концентрациях, увеличивая тем самым уровень эффективности [30]. Кроме того, некоторые монокарбонильные куркуминоиды могут представлять собой перспективные соединения, предназначенные для патогенетической коррекции БА. Так Hussain H. и соавт. в своей работе продемонстрировали, что монометокси-замещенный монокарбонильный куркумин оказывает антиоксидантный эффект *in vitro* и *in vivo* у мышей в условиях БА, индуцируемой введением скополамина. Авторы показали, что введение данного соединения приводит к повышению активности антиоксидантных ферментов и снижению концентрации малонового диальдегида в ткани гиппокампа животных. При этом, авторы связывали антиоксидантную активность анализируемого ими вещества с наличием метокси-группы [31].

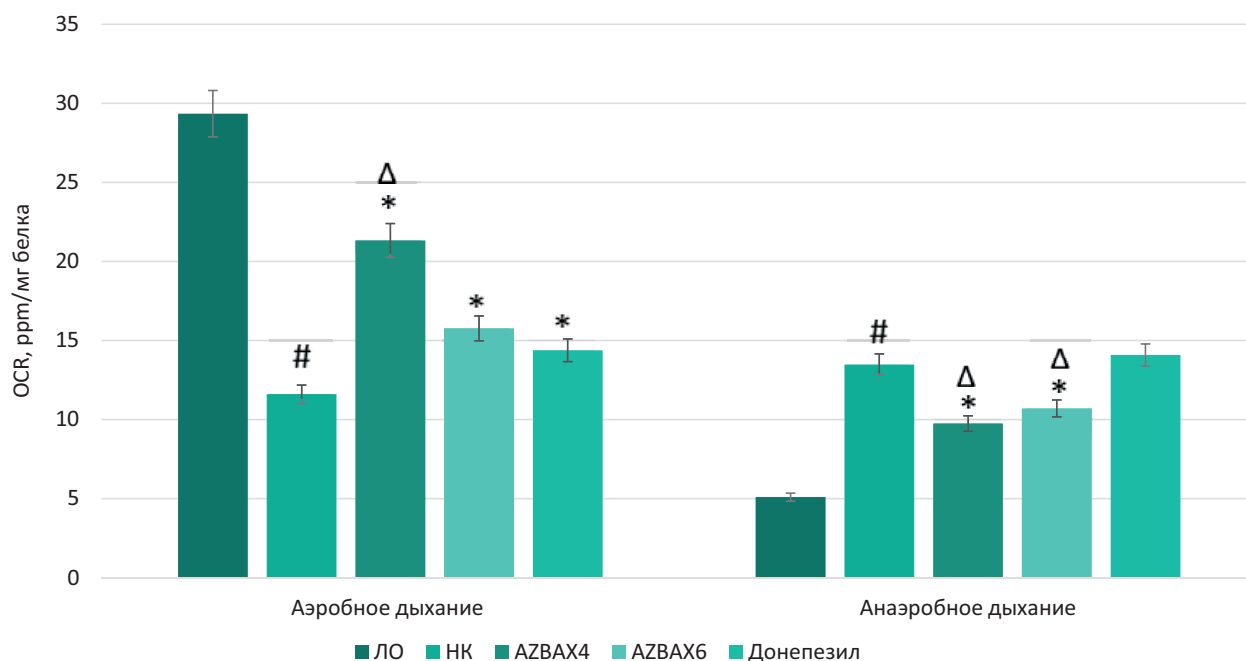


Рисунок 1 – Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение процессов клеточного дыхания в митохондриальной фракции гиппокампа крыс с БА

Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; НК – животные группы негативного контроля; # – достоверно относительно ЛО (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно животных, получавших донепезил (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$).

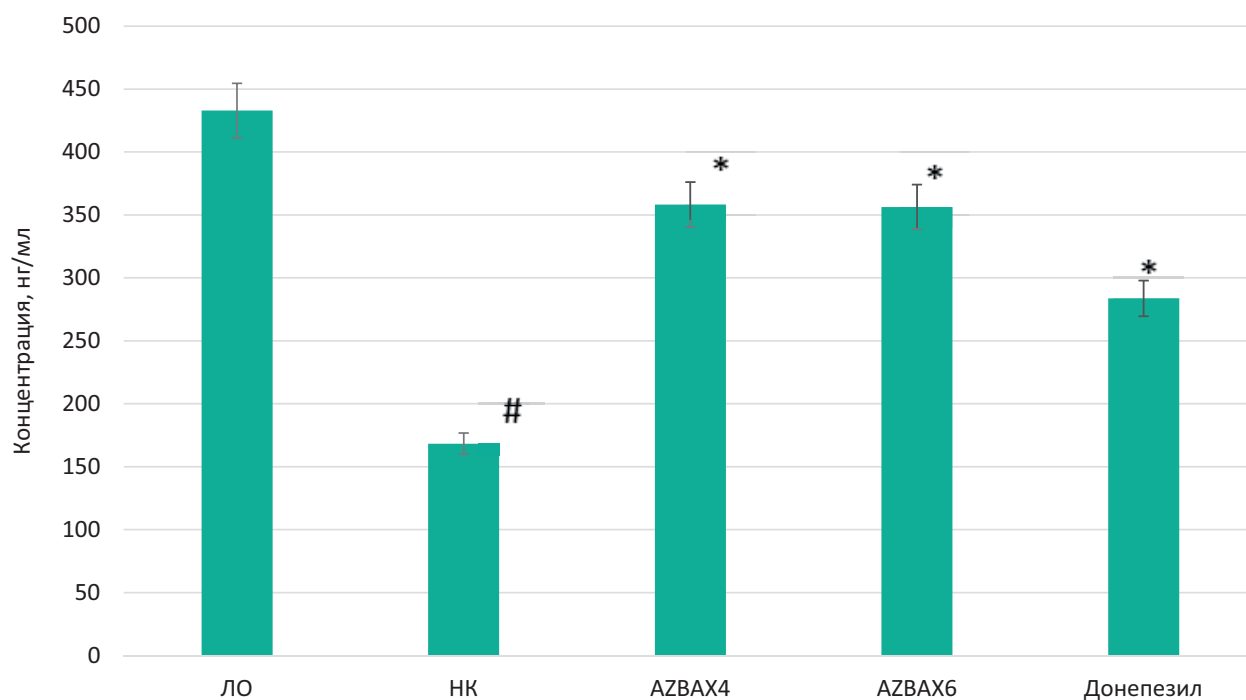


Рисунок 2 – Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение концентрации АТФ в ткани гиппокампа крыс с БА

Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; НК – животные группы негативного контроля; # – достоверно относительно ЛО (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно животных, получавших донепезил (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$).

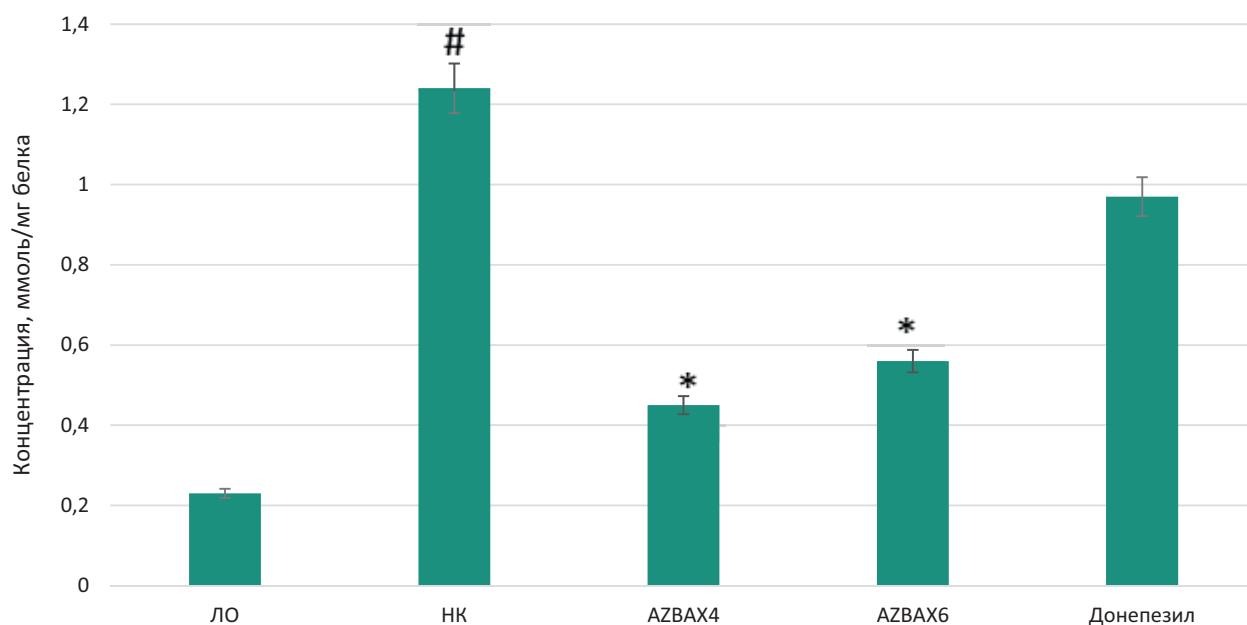


Рисунок 3 – Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение концентрации апоптоз-индуцирующего фактора в ткани гиппокампа крыс с БА

Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; НК – животные группы негативного контроля; # – достоверно относительно ЛО (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно животных, получавших донепезил (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$).

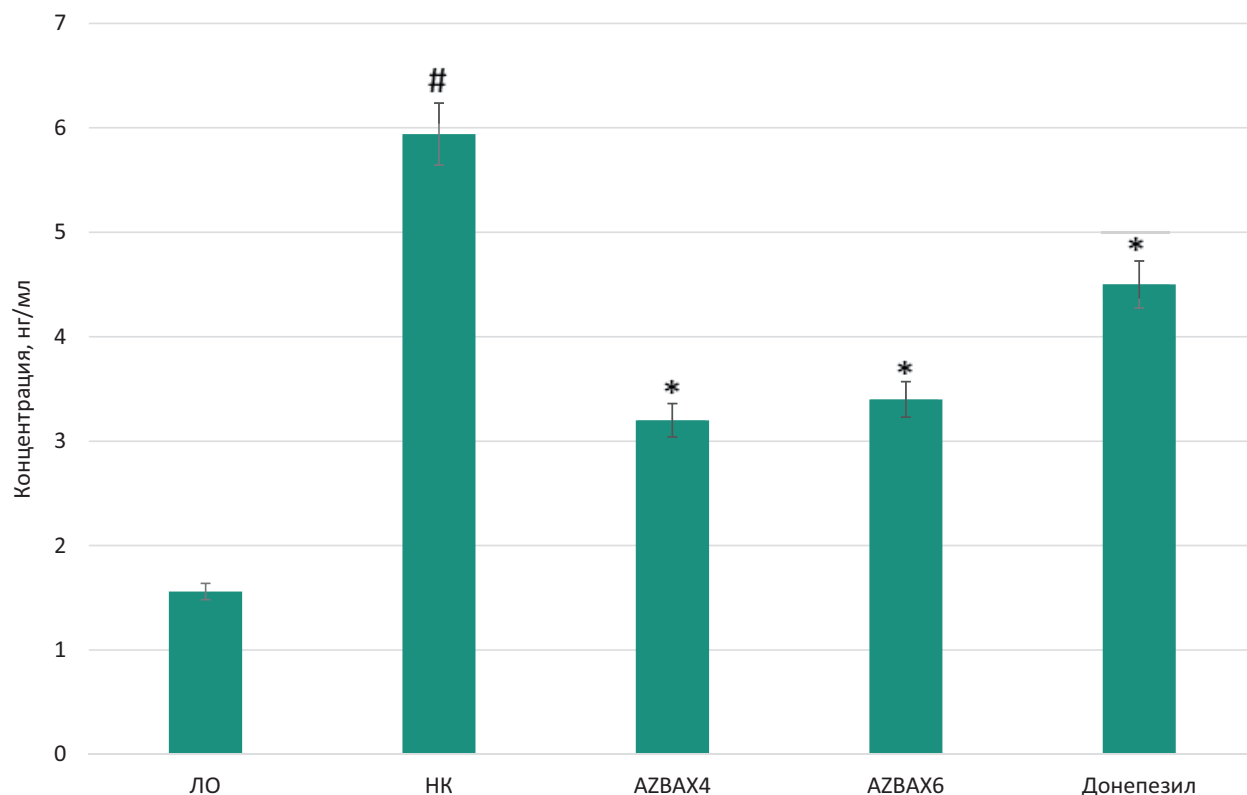


Рисунок 4 – Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение концентрации MitoH₂O₂ в ткани гиппокампа крыс с БА

Примечание: ЛО – ложнооперированные животные; НК – животные группы негативного контроля; # – достоверно относительно ЛО (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно животных, получавших донепезил (критерий Ньюмена-Кейлса, $p < 0,05$).

Таблица 1 – Влияние анализируемых соединений и донепезила на изменение активности ферментов в митохондриальной фракции гиппокампа крыс с БА

Группа	СДГ, Ед/мг белка	СоХ, Ед/мг белка	ЦС, Ед/мг белка
ЛО	1,19±0,4	4,47±1,12	4,19±0,29
НК	0,27±0,08#	0,43±0,11#	1,66±0,58#
AZBAX4	0,7±0,25*	1,19±0,11*	3,29±0,94*
AZBAX6	0,59±0,31*	1,21±0,15*	2,85±0,97*
Донепезил	0,6±0,16	0,65±0,19	2,99±0,35*

Примечание: СДГ – сукцинатдегидрогеназа; СоХ – цитохром-с-оксидаза; ЦС – цитратсинтаза; ЛО – ложнооперированные животные; НК – животные группы негативного контроля; # – достоверно относительно ЛО (критерий Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК (критерий Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$).

Проведенное исследование показало, что курсовое введение животным триметоксизамещенных монокарбонильных куркуминоидов способствовало повышению интенсивности клеточного дыхания, выражаемого в увеличении интенсивности аэробных процессов и уменьшении анаэробных. Дальнейший ход исследования позволил установить, что на фоне применения анализируемых соединений наблюдалось повышение концентрации АТФ в ткани гиппокампа животных, а также активности СДГ, СоХ и ЦС, что отражает существенное влияние исследуемых веществ на изменение митохондриальной функции. Так увеличение активности СДГ и СоХ может свидетельствовать об усилении процессов митохондриального биогенеза и аутофагии, приводящих к элиминации поврежденных митохондрий нейронов, склонных к генерации активных форм кислорода и про-апоптотических молекул, таких как цитохром С или апоптоз-индуцирующий фактор [32]. В тоже время повышение активности ЦС, вероятно, свидетельствует об увеличении образования интактных митохондрий *de novo*, нормализуя тем самым аэробную продукцию АТФ [33]. Стоит отметить, что при введении животным донепезила, наблюдалось достоверное по отношению к НК группе животных повышение активности ЦС, аэробных реакций и концентрации АТФ. При этом применение донепезила не оказывало влияния на ход анаэробных реакций, активность СДГ и СоХ, что согласуется с результатами, представленными Ye C.Y. и соавт. [34]. Также важно, что на фоне применения изучаемых веществ отмечено снижение концентрации MitoH_2O_2 и АИФ, что отражающее уменьшении интенсивности генерации митохондриями активных форм кислорода и про-апоптотических молекул. Известно, что MitoH_2O_2 образуется в результате разобщения реакций электронного транспорта митохондриальной дыхательной цепи с делецией

электрона на уровне комплекса III, и является одним из самых мощных факторов, провоцирующих окислительный стресс. В этой связи уменьшение его концентрации, регистрируемое на фоне введения изучаемых веществ, может свидетельствовать не только о снижении перекисных процессов в клетке, но и о стабилизации активности митохондриальных суперкомплексов [35].

В совокупности полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне введения анализируемых соединений AZBAX4 и AZBAX6 наблюдается более выраженные изменения митохондриальной функции клеток гиппокампа, чем при применении референта донепезила.

Ограничения исследования

Данное исследование выполнено на крысах-самках в монодозовом режиме применения анализируемых соединений, в связи с чем в дальнейшем необходимо установить возможные гендерные и дозозависимые отличия в эффективности применения изучаемых веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что курсовое введение животным с экспериментальной БА соединений (1Е, 4Е)-1,5-бис (3,4,5-триметоксифенил)пента-1,4-диен-3-он (AZBAX4) и (1Е, 4Е)-1,5-бис (2,4,6-триметоксифенил) пента-1,4-диен-3-он (AZBAX6) приводит к улучшению митохондриальной функции клеток гиппокампа. При этом, отмечается повышение активности митохондриальных ферментов СДГ, ЦС и СоХ, концентрации АТФ, а также некоторое восстановление реакций аэробного обмена. Важно отметить, что эффект от применения анализируемых соединений превосходил таковой от введения референта – донепезила, что делает их перспективными для дальнейшего изучения.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Д.И. Поздняков – разработка концепции исследования, проведение эксперимента, подготовка рукописи; А.А. Вихорь – проведение эксперимента, подготовка рукописи; В.М. Руковицина – проведение эксперимента, статистический анализ данных; Э.Т. Оганесян – разработка концепции исследования, подготовка рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 2023 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimers Dement.* – 2023. – Vol. 19, No. 4. – P. 1598–1695. DOI: 10.1002/alz.13016
- Pasnoori N., Flores-Garcia T., Barkana B.D. Histogram-based features track Alzheimer's progression in brain MRI // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14, No. 1. – Art. ID: 257. DOI: 10.1038/s41598-023-50631-1
- Rostagno A.A. Pathogenesis of Alzheimer's Disease // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 24, No. 1. – P. 107. DOI: 10.3390/ijms24010107
- Beata B.K., Wojciech J., Johannes K., Piotr L., Barbara M. Alzheimer's Disease-Biochemical and Psychological Background for Diagnosis and Treatment // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, No. 2. – Art. ID: 1059. DOI: 10.3390/ijms24021059
- Ashleigh T., Swerdlow R.H., Beal M.F. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis // *Alzheimers Dement.* – 2023. – Vol. 19, No. 1. – P. 333–342. DOI: 10.1002/alz.12683
- Reiss A.B., Ahmed S., Dayaramani C., Glass A.D., Gomolin I.H., Pinkhasov A., Stecker M.M., Wisniewski T., De Leon J. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: A potential pathway to treatment // *Exp Gerontol.* – 2022. – Vol. 164. – Art. ID: 111828. DOI: 10.1016/j.exger.2022.111828
- Zhang B., Zhang C., Wang Y., Cheng L., Wang Y., Qiao Y., Peng D. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Associations of liver function with plasma biomarkers for Alzheimer's Disease // *Neurol Sci.* – 2024. – Vol. 4. – Art. ID: 4. DOI: 10.1007/s10072-023-07284-9
- Ahmad F., Sachdeva P. Critical appraisal on mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease // *Aging Med (Milton).* – 2022. – Vol. 5, No. 4. – P. 272–280. DOI: 10.1002/agm2.12217
- Bhatia S., Rawal R., Sharma P., Singh T., Singh M., Singh V. Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease: Opportunities for Drug Development // *Curr Neuropharmacol.* – 2022. – Vol. 20, No. 4. – P. 675–692. DOI: 10.2174/1570159X19666210517114016
- Поздняков Д. И. Оксикоричные кислоты как ингибиторы NOX4 в терапии болезни Альцгеймера. Экспериментальное исследование // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* – 2023. – Т. 26, № 6. – С. 45–49. DOI: 10.29296/25877313-2023-06-07
- Поздняков Д.И. Митохондриальная нейропротекция при болезни Альцгеймера, опосредованная применением глицитина, в эксперименте // *Крымский терапевтический журнал.* – 2022. – № 1. – С. 59–64.
- Chainoglou E., Hadjipavlou-Litina D. Curcumin in health and diseases: Alzheimer's disease and curcumin analogues, derivatives, and hybrids // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, No. 6. – Art. ID: 1975. DOI: 10.3390/ijms21061975
- Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A., Alam S., Avey M.T., Baker M., Browne W.J., Clark A., Cuthill I.C., Dirnagl U., Emerson M., Garner P., Holgate S.T., Howells D.W., Karp N.A., Lazic S.E., Lidster K., MacCallum C.J., Macleod M., Pearl E.J., Petersen O.H., Rawle F., Reynolds P., Rooney K., Sena E.S., Silberberg S.D., Steckler T., Würbel H. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research // *PLoS Biol.* – 2020. – Vol. 18, No. 7. – Art. ID: e3000410. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000410
- Kim H.Y., Lee D.K., Chung B.R., Kim H.V., Kim Y. Intracerebroventricular Injection of amyloid- β peptides in normal mice to acutely induce Alzheimer-like cognitive deficits // *J Vis Exp.* – 2016. – Vol. 106. – Art. ID: 53308. DOI: 10.3791/53308
- Оганесян Э.Т., Руковицина В.М., Абаев В.Т., Поздняков Д.И. Исследование закономерностей взаимосвязи структура-активность в ряду производных хромона, содержащих заместители в положении с-3 // *Медицинский Вестник Башкортостана.* – 2023. – Т. 18, № 2 (104). – С. 44–47.
- Rukovitsina V., Oganessian E., Pozdnyakov D. Synthesis and study of the effect of 3-substituted chromone derivatives on changes in the activity of mitochondrial complex III under experimental cerebral ischemia // *Journal of Research in Pharmacy.* – 2022. – Vol. 26, No. 2. – P. 408–420. DOI: 10.29228/jrp.138
- Gao Y., Ma K., Zhu Z., Zhang Y., Zhou Q., Wang J., Guo X., Luo L., Wang H., Peng K., Liu M. Modified Erchen decoction ameliorates cognitive dysfunction in vascular dementia rats via inhibiting JAK2/STAT3 and JNK/BAX signaling pathways // *Phytomedicine.* – 2023. – Vol. 114. – Art. ID: 154797. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154797
- Connolly N.M.C., Theurey P., Adam-Vizi V., Bazan N.G., Bernardi P., Bolaños J.P., Culmsee C., Dawson V.L., Deshmukh M., Duchon M.R., Düsselmann H., Fiskum G., Galindo M.F., Hardingham G.E., Hardwick J.M., Jekabsons M.B., Jonas E.A., Jordán J., Lipton S.A., Manfredi G., Mattson M.P., McLaughlin B., Methner A., Murphy A.N., Murphy M.P., Nicholls D.G., Polster B.M., Pozzan T., Rizzuto R., Satrustegui J., Slack R.S., Swanson R.A., Swerdlow R.H., Will Y., Ying Z., Joselin A., Gioran A., Moreira Pinho C., Watters O., Salvucci M., Llorente-Folch I., Park D.S., Bano D., Ankarcrona M., Pizzo P., Prehn J.H.M. Guidelines on experimental methods to assess mitochondrial dysfunction in cellular models of neurodegenerative diseases // *Cell Death Differ.* – 2018. – Vol. 25, No. 3. – P. 542–572. DOI: 10.1038/s41418-017-0020-4
- Воронков А.В., Поздняков Д.И., Нигарян С.А., Хури Е.И., Мирошниченко К.А., Сосновская А.В., Олохова Е.А.

- Оценка респирометрической функции митохондрий в условиях патологий различного генеза // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 20–31. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-20-31
20. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Аджирахметова С.Л., Червонная Н.М., Мирошниченко К.А., Сосновская А.В., Шерешкова Е.И. Влияние экстракта тыквы обыкновенной (*Cucurbita pepo* L.) и экстракта бархатцев распростертых (*Tagetes patula* L.) на функциональную активность митохондрий гиппокампа в условиях экспериментального острого гипометаболизма головного мозга // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 198–207. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-198-207
 21. Поздняков Д.И. Влияние производных хиназолинона на митохондриальную функцию клеток головного мозга крыс с фокальной церебральной ишемией // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 5. – С. 24–29. DOI: 10.30906/0869-2092-2023-86-5-24-29
 22. Wang H., Huwaimel B., Verma K., Miller J., Germain T.M., Kinarivala N., Pappas D., Brookes P.S., Trippier P.C. Synthesis and antineoplastic evaluation of mitochondrial complex ii (succinate dehydrogenase) inhibitors derived from atpenin A5 // ChemMedChem. – 2017. – Vol. 12, No. 13. – P. 1033–1044. DOI: 10.1002/cmdc.201700196
 23. Li Y., D'Aurelio M., Deng J.H., Park J.S., Manfredi G., Hu P., Lu J., Bai Y. An assembled complex IV maintains the stability and activity of complex I in mammalian mitochondria // J Biol Chem. – 2007. – Vol. 282, No. 24. – P. 17557–17762. DOI: 10.1074/jbc.M701056200
 24. Grassi M., Laubscher B., Pandey A.V., Tschumi S., Graber F., Schaller A., Janner M., Aeberli D., Hewer E., Nuoffer J.M., Gautschi M. Expanding the p.(Arg85Trp) variant-specific phenotype of HNF4A: Features of glycogen storage disease, liver cirrhosis, impaired mitochondrial function, and glomerular changes // Mol Syndromol. – 2023. – Vol. 14, No. 4. – P. 347–361. DOI: 10.1159/000529306
 25. Swerdlow R.H. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: A current overview // J Alzheimers Dis. – 2023. – Vol. 92, No. 3. – P. 751–768. DOI: 10.3233/JAD-221286
 26. Swerdlow R.H., Burns J.M., Khan S.M. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis // J Alzheimers Dis. – 2010. – Vol. 20, No. S2. – P. 265–279. DOI: 10.3233/JAD-2010-100339
 27. Swerdlow R.H. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease // J Alzheimers Dis. – 2018. – Vol. 62, No. 3. – P. 1403–1416. DOI: 10.3233/JAD-170585
 28. Tsering W., Hery G.P., Phillips J.L., Lolo K., Bathe T., Villareal J.A., Ruan I.Y., Prokop S. Transformation of non-neuritic into neuritic plaques during AD progression drives cortical spread of tau pathology via regenerative failure // Acta Neuropathol Commun. – 2023. – Vol. 11, No. 1. – Art. ID: 190. DOI: 10.1186/s40478-023-01688-6
 29. Zrinej J.E., Larbi A.M., Lakhilfi T., Bouachrine M. Computational Approach: 3D-QSAR, molecular docking, ADMET, molecular dynamics simulation investigations, and retrosynthesis of some curcumin analogues as PARP-1 inhibitors targeting colon cancer // New J Chem. – 2023. – Vol. 74. – P. 20987–21009. DOI: 10.1039/D3NJ03981A
 30. Bhandari S.V., Kuthe P., Patil S.M., Nagras O., Sarkate A.P. A review: Exploring synthetic schemes and structure-activity relationship (SAR) studies of mono-carbonyl curcumin analogues for cytotoxicity inhibitory anticancer activity // Curr Org Synth. – 2023. – Vol. 20, No. 8. – P. 821–837. DOI: 10.2174/1570179420666230126142238
 31. Hussain H., Ahmad S., Shah S.W.A., Ullah A., Rahman S.U., Ahmad M., Almeahmadi M., Abdulaziz O., Allahyani M., Alsaiani A.A., Halawi M., Alamer E. Synthetic Mono-Carbonyl Curcumin Analogues Attenuate Oxidative Stress in Mouse Models // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, No. 10. – Art. ID: 2597. DOI: 10.3390/biomedicines10102597
 32. Li P.A., Hou X., Hao S. Mitochondrial biogenesis in neurodegeneration // J Neurosci Res. – 2017. – Vol. 95, No. 10. – P. 2025–2029. DOI: 10.1002/jnr.24042
 33. Chhimpia N., Singh N., Puri N., Kayath H.P. The novel role of mitochondrial citrate synthase and citrate in the pathophysiology of Alzheimer's disease // J Alzheimers Dis. – 2023. – Vol. 94, No. S1. – P. S453–S472. DOI: 10.3233/JAD-220514
 34. Ye C.Y., Lei Y., Tang X.C., Zhang H.Y. Donepezil attenuates A β -associated mitochondrial dysfunction and reduces mitochondrial A β accumulation in vivo and in vitro // Neuropharmacology. – 2015. – Vol. 95. – P. 29–36. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.02.020
 35. Yan J., Jiang J., He L., Chen L. Mitochondrial superoxide/hydrogen peroxide: An emerging therapeutic target for metabolic diseases // Free Radic Biol Med. – 2020. – Vol. 152. – P. 33–42. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.029

АВТОРЫ

Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5595-8182. E-mail pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Вихорь Анастасия Алексеевна – студентка 5-го курса лечебного факультета ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0009-9892-0326. E-mail: nastyavichori@gmail.com

Руковицина Виктория Михайловна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры органической химии ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4104-9217. E-mail: rucovitchinavika@mail.ru

Оганесян Эдуард Тоникович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2756-9382. E-mail: edwardov@mail.ru

УДК 615.451



Разработка состава и технологии капель ушных церуменолитического действия на основе омелы белой листьев экстракта густого

А.Е. Позднякова, С.Л. Аджиахметова, Д.И. Поздняков, Е.О. Сергеева,
Е.А. Юртаева, И.О. Бородина, Д.В. Компанцев

Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Получена 14.08.2023

После рецензирования 19.10.2023

Принята к печати 14.12.2023

Ушные серные пробки приводят к снижению качества жизни человека. Рациональным и эффективным способом устранения пробок без участия медицинского персонала является использование ушных капель и растворов для растворения серных масс. В этой связи особую актуальность на фармацевтическом рынке имеют лечебно-гигиенические капли церуменолитического действия.

Цель. Разработка состава и технологии капель ушных церуменолитического действия на основе омелы белой листьев экстракта густого.

Материалы и методы. Объектами исследования были омелы белой листьев экстракт густой, хитозан, альгинат натрия, полиэтиленоксид разной степени полимеризации, пропиленгликоль, гиалуронат натрия, консерванты (бензалкония хлорид, нипагин и нипазол). На этапе скрининга было предложено 9 экспериментальных составов. Церуменолитическую активность разработанных составов оценивали в тесте растворения воспроизведенной искусственной ушной серы в сравнении с раствором перекиси водорода 3%, препаратом ТЕА-кокоилгидролизованного коллагена (А-Церумен Плюс, Лаборатории Жильбер, Франция) и 0,9% раствором натрия хлорида. Физико-химические показатели (степень окраски жидкости, мутности и прозрачности, водородный показатель, плотность и вязкость) определяли согласно ГФ РФ XV издания. Микробиологическое исследование выполнено по методу диффузии в агар.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что состав капель ушных церуменолитического действия на основе омелы белой листьев экстракта густого превосходит по уровню липолитической, протеолитической и общей церуменолитической активности композиции, содержащие поверхностно-активные вещества, а также был сопоставим по эффективности с препаратом сравнения – каплями А-Церумен. Для получения оптимальной скорости наступления эффекта и его продолжительности в качестве вспомогательного вещества целесообразно использовать натрия гиалуронат в количестве 0,2 г на 25 мл капель. Наиболее предпочтительным консервантом являлся бензалкония хлорид. Разработанные ушные капли соответствовали требованиям, предъявляемым ГФ РФ XV издания к данной лекарственной форме, при этом pH составил $5,86 \pm 0,1$, а вязкость $4,2676 \pm 0,2$ мПа·с.

Заключение. Проведенное исследование показало перспективность дальнейших работ по разработке и внедрению в практику ушных капель церуменолитического действия состава: омелы белой листьев экстракт густой, гиалуронат натрия, бензалкония хлорид, вода очищенная.

Ключевые слова: листья омелы белой; экстракт густой; ушные капли; церуменолитическое действие; серные пробки

Список сокращений: ГФ – Государственная Фармакопея; РФ – Российская Федерация; ГРЛС – государственный реестр лекарственных средств; ЗЗР – зона задержки роста; АФС – активная фармацевтическая субстанция.

Для цитирования: А.Е. Позднякова, С.Л. Аджиахметова, Д.И. Поздняков, Е.О. Сергеева, Е.А. Юртаева, И.О. Бородина, Д.В. Компанцев. Разработка состава и технологии капель ушных церуменолитического действия на основе омелы белой листьев экстракта густого. *Фармация и фармакология*. 2023;11(6):482-493. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-482-493

© А.Е. Позднякова, С.Л. Аджиахметова, Д.И. Поздняков, Е.О. Сергеева, Е.А. Юртаева, И.О. Бородина, Д.В. Компанцев, 2023

For citation: A.E. Pozdnyakova, S.L. Adzhiakhmetova, D.I. Pozdnyakov, E.O. Sergeeva, E.A. Yurtaeva, I.O. Borodina, D.V. Kompancev. Composition and technology development of ear drops with cerumenolytic action (based on thick *Viscum album* L. leaves extract). *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(6):482-493. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-482-493

Composition and technology development of ear drops with cerumenolytic action (based on thick *Viscum album* L. leaves extract)

A.E. Pozdnyakova, S.L. Adzhiakhmetova, D.I. Pozdnyakov, E.O. Sergeeva,
E.A. Yurtaeva, I.O. Borodina, D.V. Kompancev

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Received 14 Aug 2023

After peer review 19 Oct 2023

Accepted 14 Dec 2023

Earwaxes lead to a decrease in the quality of life. A rational and effective way to eliminate earwaxes without a participation of medical personnel is to use ear drops and solutions to dissolve sulfur masses. In this regard, therapeutic and hygienic drops of a cerumenolytic action are of a particular relevance in the pharmaceutical market.

The aim of the work was to develop a composition and technology of ear drops of a cerumenolytic action based on thick *Viscum Album* L. leaves extract.

Materials and methods. The objects of the study were thick *Viscum Album* L. leaf extract, chitosan, sodium alginate, polyethylene oxide of various degrees of polymerization, propylene glycol, sodium hyaluronate, preservatives (benzalkonium chloride, nipagine and nipazole). At the screening stage, 9 experimental formulations were proposed. The cerumenolytic activity of the developed formulations was evaluated in a dissolution test of reproduced artificial earwax in comparison with a 3% hydrogen peroxide solution, TEA-cocoyl hydrolyzed collagen (A-Cerumen Plus, Gilbert Laboratories, France) and a 0.9% sodium chloride solution. Physical and chemical parameters (a degree of liquid coloring, turbidity and transparency, pH, density and viscosity) were determined according to of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (XV ed.). The microbiological study was performed using the agar diffusion method.

Results. In the course of the study, it was shown that the composition of ear drops of a cerumenolytic action based on thick *Viscum Album* L. leaves extract, exceeds the level of a lipolytic, proteolytic and general cerumenolytic kinds of activity of the compositions containing surfactants; in its effectiveness, it was comparable with the comparison drug – A-Cerumen drops. To obtain the optimal rate of the onset effect and its duration, it is advisable to use sodium hyaluronate in the amount of 0.2 g per 25 ml of drops as an adjuvant. The most preferred preservative was benzalkonium chloride. The developed ear drops met the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (XV ed.) for this dosage form, while the pH was 5.86 ± 0.1 , and the viscosity was 4.2676 ± 0.2 MPaxs.

Conclusion. The conducted research has shown the prospects for further work on the development and implementation of ear drops of a cerumenolytic action in practice. The recommended composition is the following: thick *Viscum Album* L. leaf extract, sodium hyaluronate, benzalkonium chloride, purified water.

Keywords: *Viscum Album* L. leaves; thick extract; ear drops; cerumenolytic effect; sulfur plugs earwaxes

Abbreviations: SP – State Pharmacopoeia; RF – Russian Federation; SRMR – State Register of Medicinal Remedies; IZ – inhibition zone; APS – active pharmaceutical substance.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из ключевых факторов, стимулирующих развитие фармацевтического рынка ушных капель, является растущая тенденция оториноларингологических заболеваний. В результате многие фармацевтические компании стремятся к разработке новых и усовершенствованных рецептур ушных капель, которые могут обеспечить повышенную эффективность и безопасность. К числу таких современных инновационных разработок можно отнести лечебно-гигиенические средства церуменолитического действия, предназначенные для растворения избытка ушной серы. Ушная сера – это физиологический секрет организма, который может вызывать закупорку слухового прохода по различным причинам, зачастую не связанных с гигиеной. Потеря слуха, головокружение, оталгия, инфицирование барабанной перепонки –

сопутствующие клинические проявления, которые вызваны наличием серной пробки, которая в конечном итоге может привести к снижению качества жизни и трудоспособности [1, 2].

Частью механизма самоочищения уха и является ушная сера, которая естественным образом выводится из слухового прохода, не вызывая проблем [3]. Когда этот процесс нарушается, образуются серные массы (серная пробка), которые задерживаются в слуховом проходе и могут вызывать его закупорку. В этом случае может возникнуть потребность в медицинской помощи, в связи с неспособностью самостоятельно удалить пробку. Нефизиологическому скоплению серных масс способствует патология слухового канала; кожные заболевания, при которых эпидермис обновляется слишком быстро; повышение уровня холестерина; нерациональная гигиеническая очистка ушной

полости бытовыми предметами (в т.ч. спички); длительное нахождение инородного тела в слуховом проходе (слуховой аппарат, наушники–вкладыши); профессионально неблагоприятные факторы (высокая запыленность рабочего места, повышенная температура, влажность, атмосферное давление); занятия водными видами спорта (плавание, дайвинг) [4, 5].

Рациональным и эффективным способом устранения пробок без участия медицинского персонала является использование ушных капель и растворов, предназначенных для лизиса серных масс [6]. Ушные капли имеют ряд преимуществ по сравнению с другими лекарственными формами, так как обеспечивают местный эффект, что важно именно для капель, растворяющих ушную пробку в месте применения. Они предназначены для самостоятельного введения в ушную полость, что позволяет обеспечить быстрое местное действие, снизить риск возникновения побочных реакций. Растворы, используемые для удаления и размягчения пробки, бывают нескольких видов: соединения на масляной основе (например, оливковое или миндальное масло); соединения на водной основе (например, бикарбонат натрия или физиологический раствор); комбинация вышеуказанных соединений или растворов, а также перекись карбамида (соединение перекиси водорода с мочевиной) и глицерин [1].

На сегодняшний день перспективным направлением для устранения серной пробки являются ушные капли, содержащие активные фармацевтические субстанции (АФС), растворяющие серу, например, холина салицилат [7].

Анализируя торговые наименования, представленные в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) Российской Федерации (РФ), можно сделать вывод, что общее количество ушных капель составляет 25 торговых наименований из 14 фармако-терапевтических групп. Ассортимент лекарственных средств для растворения ушных пробок представлен в виде жидких лекарственных форм: капли – 98% и растворы – 2% [8]. Таким образом, разработку новых лекарственных препаратов церуменолитического действия можно считать актуальным направлением современной медицины, при этом в рецептуру данных средств целесообразно включать различные фармакологически активные соединения, например, холин или холин-содержащие компоненты.

ЦЕЛЬ. Разработка состава и технологии капель ушных церуменолитического действия на основе холин-содержащего омелы белой листьев экстракта густого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования

Объектом исследования были листья омелы белой (*Viscum album* L.) семейства омеловые

(*Viscaceae* Batsch) порядка *Santalales* Dumort., произрастающей на яблоне домашней (*Malus domestica* Borkh.), собранные на территории села Татарка Шпаковского района Ставропольского края в фазу плодоношения (16.06.2023). Отбор анализируемого сырья проводился методом средней пробы [9].

Выбор активных компонентов основывался на существующих на данный момент лекарственных препаратах церуменолитического действия. Композиции № 1–8, 10 были получены путем растворения АФС в воде очищенной. Выбор используемых композиций был основан на анализе состава лекарственных препаратов церуменолитического действия [8]. Омелы белой листьев густой экстракт был выбран в качестве доступного источника холина [9–11]. Исследуемые составы представлены в таблице 1.

Получение густого экстракта

Ранее было установлено, что максимальное содержание холина в извлечениях из листьев *V. album*, наблюдается при экстракции сырья водой очищенной [9]. Поэтому в дальнейших исследованиях использовали данный экстрагент.

Анализируемые извлечения получали путем исчерпывающей экстракции сырья водой очищенной в колбе с обратным холодильником на кипящей водяной бане («Армед», Россия), в течение 60 мин. Содержимое колбы фильтровали через бумажный фильтр и экстракцию указанным выше способом повторяли еще 2 раза. Фильтрат сгущали в вакуумном роторно-испарительном аппарате RE-52AA («Биомер», Россия) до состояния густого экстракта с влажностью не более 25% (выход – 76,4%).

Моделирование состава ушной серы

Для воспроизведения ушной серы (Рис. 1) нами был использован следующий состав (табл. 2), подобранный согласно литературным данным [12].

Искусственную ушную серу получали согласно следующей методике: в ступку отвешивали, указанные в таблице 2, количества суспензии эпителиальных клеток, фетальной бычьей сыворотки и диспергировали с 5 каплями воды до образования пастообразной консистенции. В стеклянной пробирке в 5 мл хлороформа растворяли остальные компоненты (табл. 1) и добавляли к полученной пасте. После диспергирования, инкубировали на водяной бане («Армед», Россия) при 37°C до исчезновения запаха хлороформа. Воспроизведенную серу (срок годности 7 сут) хранили в холодильнике 24 ч до проведения исследования [12].

Оценка церуменолитической активности *in vitro*

Сравнительное изучение церуменолитического действия анализируемых образцов осуществляли

методом *in vitro* на модели растворения воспроизведенной ушной серы.

Перед началом эксперимента искусственную серу разогревали до 35°C и отвешивали точные количества (по 200 мг), скатывали вручную и переносили в стандартные центрифужные стеклянные пробирки Вассермана. Испытуемые композиции в объеме 1,3 мл добавляли в эти же пробирки и инкубировали при температуре 24°C на протяжении 30 мин (на этапе скринингового исследования составов) и через 0,5, 1, 5, 10, 20, 40 и 60 мин (после выбора наиболее перспективного состава). После чего, образцы переносили в чистые пробирки, добавляли 3 мл воды очищенной и центрифугировали при 3500 об/мин в течение 10 мин (здесь и далее центрифуга СМ-6М, Elmi, Латвия). Оптическую плотность центрифугата измеряли на УФ-спектрофотометре СФ-102 («Аквион», Россия) при 600 нм (липолитическая активность образца) и 280 нм (протеолитическая активность образца) против воды очищенной.

Церуменолитическую активность испытуемых образцов определяли в литических единицах по формуле:

$$ЛЕ = \frac{A_s - A_c}{m_s},$$

где ЛЕ – литические единицы; A_s – оптическая плотность испытуемого образца; A_c – оптическая плотность центрифугата; m_s – масса образца, г.

Суммарная церуменолитическая активность представляет собой алгебраическую сумму протео- и липолитической активности композиции. Тест для каждого образца выполнялся в шести повторностях [12].

Микробиологические исследования

В связи с необходимостью обеспечения требований по микробиологической чистоте, следующим этапом работ для выбранного состава-лидера активных компонентов капель подбирали оптимальный консервант и устанавливали его концентрацию (табл. 3). Изучение антимикробной активности исследуемых образцов капель ушных проводили *in vitro* методом диффузии в агар. Определение чувствительности микроорганизмов к исследуемой композиции проводили, используя метод «колодцев» [13].

В работе использовали следующие штаммы *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Streptococcus pyogenes* (ATCC 19615). Тест-штаммы микроорганизмов безвозмездно предоставлены сотрудниками лаборатории микробиологии ФГБУ НИИ по изучению лепры Минздрава России г. Астрахань.

Для культивирования микроорганизмов использовали наборы коммерческих реагентов (питательные среды): питательный бульон для культивирования микроорганизмов сухой (ГРМ-бульон) производства ФБУН «Государственный

научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Оболенск (ФБУН ГНЦ ПМБ), РУ № ФСР 2007/00002; питательная среда для выделения стафилококков сухая «Стафилококкагар» производства ФБУН ГНЦ ПМБ, РУ № ФСР 2011/10007; триптон-соевый агар сухой производства ФБУН ГНЦ ПМБ, РУ № РЗН 2017/6544. Питательные среды готовили в соответствии с инструкцией производителя.

Инокулят тест-штаммов готовили из суточной культуры, выращенной в питательном бульоне. Полученные культуры центрифугировали, отмывали физиологическим раствором и отбирали надосадочную жидкость. Из полученного осадка готовили разведение по шкале мутности 0,5 McFarland ($1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл). Затем чашки Петри, заполненные соответствующими средами 20 мл на одну чашку, засеивали методом «газона» тампоном, смоченным в растворе тест-культур, подсушивали в термостате в течение 30 мин. Сверлом ($d=6$ мм) пробуривали отверстия («колодцы») на расстоянии 2,5 см от центра чашки Петри на одинаковом расстоянии друг от друга, которые затем заполняли исследуемыми объектами в объеме 1 мл. После этого исследуемые чашки Петри помещали в термостат при температуре 37°C на 18–24 ч. По окончании этого срока проводили замеры диаметра зон задержки роста вокруг исследуемых объектов («колодца», включая сам «колодец») [14]. Каждый высев осуществляли в шести повторностях.

Измерение водородного показателя pH

Потенциометрическое определение pH проводили с использованием прибора «МАРК 901» («ВЗОР», Россия) при температуре 20°C, в соответствии с методикой, предложенной в Государственной фармакопее Российской Федерации XV издания (ГФ РФ XV изд.) ОФС.1.2.1.0004. «Ионометрия»¹.

Степень окраски жидкостей

Окраску жидкостей определяли визуально по методу № 2, путем сравнения с соответствующими эталонами, руководствуясь ГФ РФ XV изд. ОФС.1.2.1.0006. Степень окраски жидкостей².

Прозрачность и степень мутности

Испытание проводили при освещении электрической лампой матового стекла мощностью 40 Вт, расположенной над образцом, просматривая растворы перпендикулярно вертикальной оси пробирок на черном фоне через 5 мин после приготовления эталона, согласно требованиям

¹ ОФС.1.2.1.0004 Ионометрия. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/ionometriya/>

² ОФС.1.2.1.0006 Степень окраски жидкостей. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/stepen-okraski-zhidkostey/>

ГФ РФ XV издания ОФС.1.2.1.0007. «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»³.

Плотность

Определение плотности испытуемых ушных капель проводили с помощью пикнометра по методу № 1 ОФС.1.2.1.0014 «Плотность» ГФ РФ XV издания⁴.

Вязкость

Определение кинематической вязкости испытуемых растворов проводили при помощи стеклянного капиллярного вискозиметра ВПЖ-1 («Экрос аналитика», Россия) по методике ОФС.1.2.1.0015 «Вязкость»⁵. С помощью полученных в эксперименте значений кинематической вязкости и плотности испытуемых композиций проводили расчет показателя динамической вязкости согласно формуле, приведенной в фармакопейной статье.

Статистический анализ

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с применением возможностей программного комплекса «StatPlus 7.0» (AnalystSoft Inc., США, лицензия 16887385). Полученные данные были проверены на нормальность распределения согласно критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения групп средних применяли параметрические методы ANOVA с пост-тестом Ньюмена-Кейлса и непараметрические методы статического анализа – тест Крускал-Уоллиса. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проводили согласно разработанному дизайну, включающему на данном этапе 2 блока работ: скрининговые исследования заявленных составов с выбором наиболее перспективных образцов и разработка оптимального состава, а также технологии капель ушных.

Скрининговое исследование церуменолитической активности

На первом этапе экспериментальных исследований проводили скрининговую оценку известных из литературных данных соединений и препаратов сравнения церуменолитического действия с целью выявления состава лидера.

Нами было проанализировано 9 образцов

(табл. 1) и 3 препарата сравнения: ТЕА-кокоилгидролизированный коллаген (А-Церумен Плюс, Лаборатории Жильбер, Франция), перекиси водорода 3% раствор и физиологический раствор натрия хлорида, активность которых оценивали по методике последовательного лизиса, полученной в лабораторных условиях ушной серы.

В ходе оценки протеолитической активности (Рис. 1) анализируемых образцов было установлено, что образцы под № 4, 7, 8 и 10 достоверно превосходили препараты сравнения перекиси водорода 3% раствор и физиологический раствор натрия хлорида. Указанные составы обладали сопоставимой с препаратом сравнения (А-Церумен) протеолитической активностью.

Дальнейшая оценка липолитической активности (Рис. 2) показала, что все испытуемые образцы, за исключением образца 10, уступали референту А-Церумену, но превосходили препараты сравнения перекиси водорода 3% раствор и физиологический раствор натрия хлорида. Липолитическая активность образца № 10, содержащего омелы белой экстракт густой, была сопоставима с таковой у препарата А-Церумен.

Общая церуменолитическая активность анализируемых образцов представлена на рисунке 4. В ходе оценки общей церуменолитической активности испытуемых составов было установлено, что наиболее высокий уровень активности отмечен для образцов 8 и 10, которая была сопоставима с препаратом А-Церумен и превосходила референты перекиси водорода 3% раствор и физиологический раствор натрия хлорида.

Полученные результаты позволили утверждать, что образец, содержащий омелы белой листьев экстракт густой, оказывал высокую церуменолитическую активность и может быть использован для разработки капель ушных. С целью создания оптимального состава, обеспечивающего эффективность и комфорт в процессе применения, был проведен комплекс последующих исследований.

Результаты оценки церуменолитической активности составов-лидеров

Учитывая, что некоторую церуменолитическую активность оказывали также составы на основе омелы белой листьев экстракта густого с хитозаном (образцы 1, 2), альгинатом натрия (образцы 7–9) и гиалуронатом натрия (4–6), а также для обеспечения пролонгированности действия за счет увеличения вязкости, в рамках второго этапа исследования нами были предложены и изучены 9 составов (табл. 3).

Технология заключалась в изготовлении водных растворов по методу «двух цилиндров»: омелы белой листьев экстракт густой 0,05 г отвешивали на весах, растворяли в половинном объеме отмеренного растворителя (воды очищенной). Во второй половине объема растворителя, в зависимости от номера образца, растворяли вспомогательный компонент – хитозан, гиалуронат натрия или альгинат натрия.

³ ОФС.1.2.1.0007 Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1-2/1-2-1/prozrachnost-i-stepen-opalestsentsii-mutnosti-zhidkostey/>

⁴ ОФС.1.2.1.0014 Плотность. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1-2/1-2-1/plotnost/>

⁵ ОФС.1.2.1.0015 Вязкость. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1-2/1-2-1/vyazkost/>

Таблица 1 – Анализируемые образцы на этапе скрининга

№ п/п	Состав
1	Пропиленгликоль (INEOS Manufacturing GmbH, Германия) – 20 частей Вода очищенная – 80 частей
2	Полиэтиленоксид– 400 (ООО «М-хим», Россия) – 20 частей Вода очищенная – 80 частей
3	Хитозан (ООО «ОК ЛТД», Россия)– 5 частей Вода очищенная – 95 частей
4	Хитозан – 10 частей Вода очищенная – 90 частей
5	Полисорбат – 80 (NeoFroxx, Германия) – 6 частей Вода очищенная – 94 части
6	Натрия додецилсульфат («Вектон», Россия) – 5 частей Вода очищенная – 95 частей
7	Натрия гиалуронат (HTL SAS, Франция) – 1,0 часть Вода очищенная – 99,0 частей
8	Натрия альгинат (ООО «Архангельские водоросли», Россия) – 2,0 части Вода очищенная – 98,0 частей
9	Изотонический раствор натрия хлорида 0,9% (ООО Гротекс, Россия) – препарат сравнения
10	Омелы белой листьев экстракт густой – 0,1 часть Вода очищенная – до 100,0
11	Раствор перекиси водорода 3% (ООО Йодные технологии и маркетинг, Россия) – препарат сравнения
12	А-Церумен (Laboratoires GILBERT, Франция) – препарат сравнения

Таблица 2 – Состав воспроизведенной серы

№	Ингредиент	Количество, г
1	Сквален	0,448
2	Холестерол	1,463
3	Холестрола пальмитат	0,336
4	Холестерола стеарат	0,336
5	Олеилолеат	0,326
6	Олеилстеарат	0,326
7	Триолеин	0,105
8	Олеиновая кислота	2,097
9	Стеариновая кислота	0,795
10	Холестерола сульфат	0,14
11	Диолеил фосфотидилхолина	0,131
12	Дистериол фосфотидилхолина	0,131
13	Дипальмитоил фосфотидилхолина	0,131
14	Димиристоил фосфотидилхолина	0,131
15	Яичный желток	0,104
16	Фетальная бычья сыворотка	2,800
17	Суспензия эпителиальных клеток	4,200
Всего		14,000

Примечание: все ингредиенты предоставлены Sigma-Aldrich, Германия.

Таблица 3 – Составы модельных образцов, выбранных на основе скринингового исследования

Компонент	Модельная смесь								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Омелы белой листьев экстракт густой, г	0,05								
Хитозан, г	1,0	0,5	–	–	–	–	–	–	–
Гиалуронат натрия, г	–	–	–	0,2	0,6	0,35	–	–	–
Альгинат натрия, г	–	–	–	–	–	–	1,0	2,0	3,0
Вода, мл	до 50 мл								

Таблица 4 – Протеолитическая активность составов–лидеров

Модельный образец	Время, мин						
	0,5	1	5	10	20	40	60
Состав 1	11,4±0,27*#Δ	25,8±0,01	28,7±0,8	27,7±0,23	16,7±0,65*#Δ	18,7±0,75	11,4±0,6
Состав 2	16,3±0,28	29,1±0,35	26,9±0,95	27,8±0,15	10,2±0,8*#Δ	16,6±0,56	13±0,41
Состав 3	19,3±0,55	26,3±0,34	27,4±0,31	29,9±0,26	11±0,35*#Δ	10,5±0,63	12,6±0,26
Состав 4	20,7±0,37	28,3±0,7	26,5±0,3	26,8±1	26,3±0,65	15,9±0,19	11,8±0,14
Состав 5	19,6±0,77	29,1±0,71	28,5±0,11	27,2±0,73	24,3±0,9	18,7±0,97	18,6±0,17
Состав 6	20,8±0,04	29,3±0,22	25,5±0,10	27,9±0,34	24,3±0,81	19,5±0,77	19,8±0,54
Состав 7	11,4±0,31*#Δ	29,2±0,97	27,5±0,92	29,1±0,13	14,2±0,87*#Δ	14,3±0,6	10,5±0,17
Состав 8	12,8±0,83*#Δ	27,1±0,43	26,8±0,04	25,1±0,94	11,4±0,01*#Δ	11,8±0,31	13,5±0,1
Состав 9	17,6±0,63	26,7±0,31	28,2±0,5	28,5±0,89	19,2±0,01*#Δ	19,1±0,34	17±0,89

Примечание: # – достоверно относительно образца 4 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно образца 5 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно образца 6 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$).

Таблица 5 – Липолитическая активность составов–лидеров

Модельный образец	Время, мин						
	0,5	1	5	10	20	40	60
Состав 1	15,8±0,74	34,2±0,92	33±0,43	33,6±0,49	18,5±0,81*#Δ	15,5±0,01	16,7±0,62
Состав 2	15,2±0,81	34,4±0,92	31,9±0,79	32,2±0,31	17±0,29*#Δ	16,5±0,19	19±0,13
Состав 3	17,6±0,64	30,3±0,13	33,6±0,03	32,9±0,26	19±0,12*#Δ	19,8±0,39	15,3±0,03
Состав 4	19,2±0,85	38,3±0,93	39,2±0,8	30,9±0,61	28,2±0,98	19,2±0,88	17,1±0,18
Состав 5	19,4±0,84	39,9±0,93	39,4±0,19	32,9±0,43	26,1±0,68	16,5±0,89	16,9±0,28
Состав 6	15,2±0,66	39,2±0,14	38,7±0,79	32,4±0,41	26,4±0,28	15,9±0,96	18±0,49
Состав 7	16±0,47	34,9±0,75	30,6±0,87	30,5±0,89	18,9±0,58*#Δ	15,3±0,31	18,3±0,26
Состав 8	15,2±0,56	30,8±0,41	31,5±0,39	34,7±0,27	18,7±0,08*#Δ	16,6±0,12	16,7±0,22
Состав 9	15,6±0,02	32,5±0,11	34,2±0,81	30,1±0,92	17,3±0,4*#Δ	16,2±0,41	17,8±0,9

Примечание: # – достоверно относительно образца 4 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно образца 5 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно образца 6 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$).

Таблица 6 – Общая церуменолитическая активность составов–лидеров

Модельный образец	Время, мин						
	0,5	1	5	10	20	40	60
Состав 1	27,2±0,62*#Δ	60±0,64	61,7±0,49	61,3±0,3	35,2±0,21*#Δ	34,2±0,78	28,1±0,74
Состав 2	31,5±0,47*#Δ	63,5±0,87	58,8±0,37	60±0,12	27,2±0,7*#Δ	33,1±0,72	32±0,94
Состав 3	36,9±0,74	56,6±0,86	61±0,76	62,8±0,12	30±0,79*#Δ	30,3±0,56	27,9±0,72
Состав 4	39,9±0,92	66,6±0,87	65,7±0,77	57,7±0,59	54,5±0,57	35,1±0,18	28,9±0,51
Состав 5	39±0,06	69±0,32	67,9±0,09	60,1±0,96	50,4±0,9	35,2±0,26	35,5±0,84
Состав 6	36±0,87	68,5±0,57	64,2±0,65	60,3±0,48	50,7±0,05	35,4±0,39	37,8±0,78
Состав 7	27,4±0,93*#Δ	64,1±0,02	58,1±0,55	59,6±0,46	33,1±0,52*#Δ	29,6±0,11	28,8±0,78
Состав 8	28±0,53*#Δ	57,9±0,59	58,3±0,87	59,8±0,02	30,1±0,99*#Δ	28,4±0,91	30,2±0,62
Состав 9	33,2±0,91	59,2±0,5	62,4±0,25	58,6±0,48	36,5±0,6*#Δ	35,3±0,46	34,8±0,94

Примечание: # – достоверно относительно образца 4 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно образца 5 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно образца 6 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$).

Таблица 7 – Составы модельных композиций ушных капель с консервантами

Компонент	№ модельного раствора								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Омелы белой листьев экстракт густой	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Гиалуронат натрия	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Бензалкония хлорид	0,0025	0,005	0,0075	–	–	–	–	–	–
Нипагин	–	–	–	0,0125	0,025	0,0625	–	–	–
Нипазол	–	–	–	–	–	–	0,0025	0,005	0,0125
Вода очищенная	до 25 мл								

Таблица 8 – Результаты изучения противомикробной активности модельных смесей ушных капель

Тест-культуры	Размеры зоны задержки роста модельных растворов, мм								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	19,17±1,99	19,33±1,31	20,83±1,85	–	–	–	–	–	–
<i>Streptococcus pyogenes</i>	11,83±1,18	14,00±1,13	15,67±1,31	8,17± 3,59	5,33± 4,40	7,83± 4,31	–	–	–

Таблица 9 – Результаты определения физико-химических показателей модельной композиции

Физико-химические показатели	Результат испытания
Степень окраски жидкостей	окраска не превышала интенсивность окраски эталона Y_4
Прозрачность и степень мутности	опалесценция не превышала опалесценцию эталона I
pH	5,86±0,1
Плотность	1,0029±0,00001
Вязкость	4,2676±0,2 мПа·с

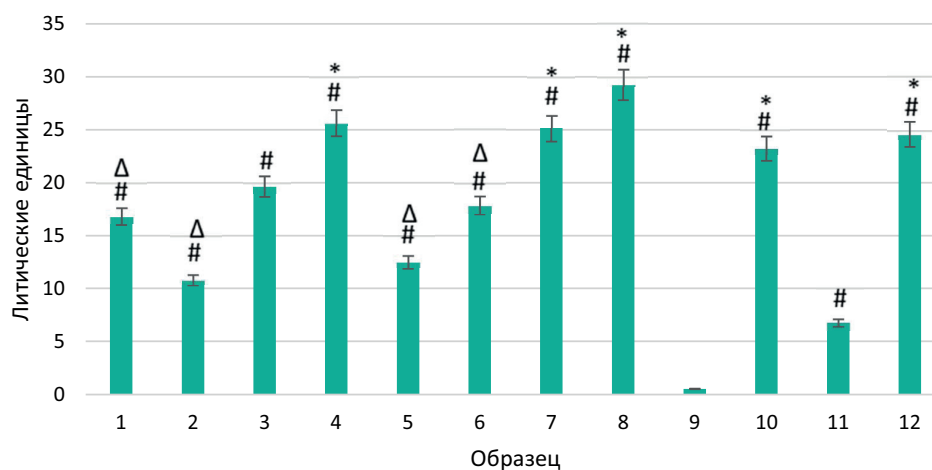


Рисунок 1 – Протеолитическая активность испытуемых образцов

Примечание: # – достоверно относительно образца 9 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно образца 11 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно образца 12 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$).

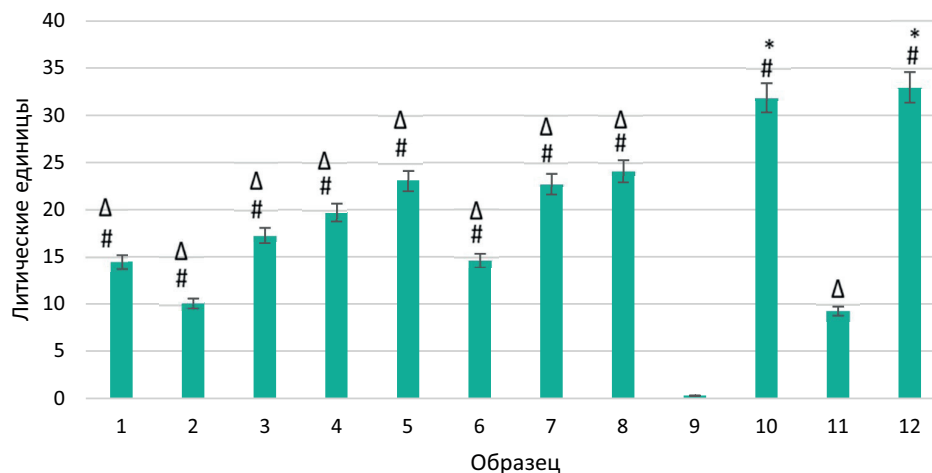


Рисунок 2 – Липолитическая активность испытуемых образцов

Примечание: # – достоверно относительно образца 9 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно образца 11 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно образца 12 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$).

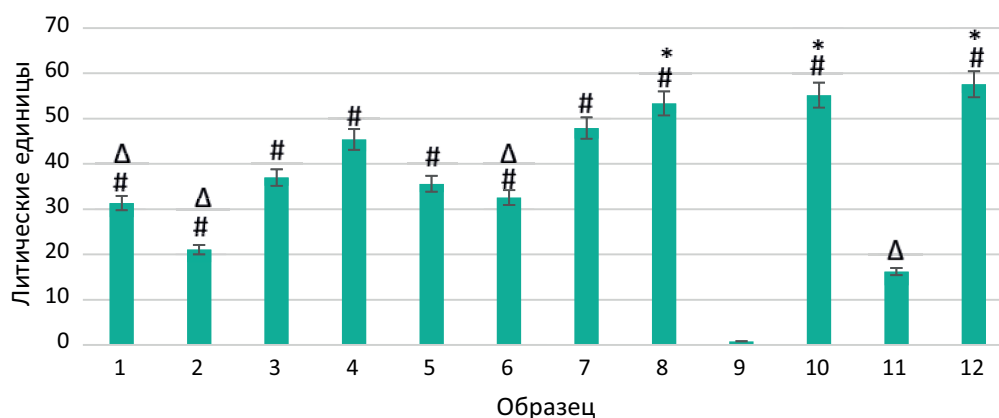


Рисунок 3 – Общая церуменолитическая активность испытуемых образцов

Примечание: # – достоверно относительно образца 9 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно образца 11 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно образца 12 (тест Ньюмена–Кейлса, $p < 0,05$).

Для полученных 9 образцов также оценивали церуменолитическую активность с течением времени. Разные временные промежутки были выбраны с целью подбора оптимального режима введения разрабатываемых ушных капель.

В ходе оценки церуменолитической активности анализируемых образцов было установлено, что наиболее высокой протеолитической активностью обладают образцы № 4–6 со стабильным уровнем активности в течении 20 мин. Образцы № 1–3, 7–9 уступали по величине протеолитической активности образцам № 4–6. Результаты представлены в таблице 4.

Результаты определения липолитической активности представлены в таблице 5. Наивысшая липолитическая активность наблюдалась у образцов 4, 5 и 6, которая превосходила таковую у остальных образцов ($p < 0,05$).

Общая церуменолитическая активность представлена в таблице 6.

Наиболее высокая суммарная церуменолитическая активность наблюдалась у образцов № 4–6.

Сравнительная оценка церуменолитического действия 9 экспериментальных образцов показала, что образцы под номерами 1–3, 7–9 обладали слабой заявленной активностью в интервале 20 мин от начала эксперимента, в то время как образцы 4–6 (омелы белой листьев экстракт густой+ гиалуронат натрия в различных соотношениях) демонстрировали высокий уровень эффективности.

На основе полученных результатов для дальнейшей работы, был выбран состав омелы белой листьев экстракт густой с гиалуронатом натрия.

Результаты микробиологических исследований

Исходя из анализа данных литературы [8] и требований действующей фармакопейной статьи⁶, установили, что при разработке жидких ЛФ

используют широкий ассортимент антимикробных агентов: нипагин, нипазол и наиболее широко – бензалкония хлорид (все субстанции предоставлены Sigma-Aldrich, Германия) [15]. Антимикробный консервант вводят в состав ушных капель для обеспечения его микробиологической стабильности в процессе применения в течение всего срока годности. Нами были приготовлены образцы модельных растворов капель ушных с перечисленными в таблице 7 консервантами, концентрации выбраны исходя из литературных данных [15].

Согласно методике микробиологического исследования, были получены следующие результаты, отраженные в таблице 8.

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что все исследуемые объекты не оказывали ингибирующего действия в отношении тест-штамма *Pseudomonas aeruginosa*.

Объекты № 4–9 не оказывали антибактериального действия на тест-штамм *Staphylococcus aureus*.

Объекты 7–9 не оказывали антибактериального эффекта на тест-штамм *Streptococcus pyogenes*.

В отношении тест – культуры *Staphylococcus aureus* высокой активностью обладали исследуемые объекты 1–3, где у объектов 1 и 2 зона задержки роста (ЗЗР) была в среднем 19 мм, а у объекта 3 более 20 мм.

Высокая антибактериальная активность исследуемых объектов 1–3 наблюдалась в отношении тест-штамма *Streptococcus pyogenes*. Из данных таблицы можно сделать вывод о том, что объекты 2 и 3 были более активны, чем объект 1, что свидетельствует о их антибактериальном действии. Объекты 4–6 в ходе эксперимента продемонстрировали очень низкую активность, все эти объекты имели ЗЗР менее 10 мм.

В целом антибактериальная активность исследуемых растворов, исходя из полученных данных, была наиболее выражена в отношении грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*), которую можно было наблюдать у объектов 1–3, при полном отсутствии ЗЗР у тест-штамма *Pseudomonas aeruginosa*.

⁶ ОФС.1.4.1.0027 Капли. Государственная Фармакопея Российской Федерации XV издания. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/kapli/>

Результаты физико-химических испытаний

Для эталонного образца, в соответствии с рекомендациями ГФ РФ XV издания, определяли степень окраски раствора, прозрачность и степень мутности, вязкость, pH среды, плотность [16]. Полученные результаты представлены в таблице 9.

В результате испытаний установили, что предлагаемая композиция имеет желтый оттенок, не превышая интенсивность окраски эталона Y_4 . Прозрачность и степень мутности не превышают мутность эталона I.

Определено значение pH, которое составило $5,86 \pm 0,1$, сдвиг pH в кислую сторону относительно нейтрального значения. В литературе отмечены данные, что pH от 4,0 до 6,0 является оптимальным для ушной пробки [4]. Учитывая, что цель применения капель – растворение ушных пробок, дискомфорта и раздражения при использовании капель возникать не должно, что будет определено в дальнейших исследованиях. С потребительской точки зрения, ушные капли должны обладать достаточной вязкостью, обеспечивающей отсутствие вытекания из полости ушной раковины, поэтому предлагаемый нами состав, с показателем динамической вязкости 4,2676 мПа·с, мы считаем перспективным для дальнейшего изучения [16].

ОБСУЖДЕНИЕ

Слуховой канал представляет собой среду со сложными гомеостатическими механизмами самоочищения и защиты. Фундаментальной основой гомеостаза слухового прохода является миграция клеток отслаивающихся слоев ороговевающего эпителия, который выстилает весь слуховой проход и барабанную перепонку. Данное движение приводит к эффекту «конвейерной ленты», при котором омертвевшая кожа перемещается из костного слухового прохода в хрящевую часть, где она удаляется с помощью железистых выделений и волосков канала, образуя «ушную серу» или «церумен». Ушная сера обладает многочисленными защитными свойствами и необходима для поддержания оптимального функционального состояния наружного уха. Защитные свойства церумена обусловлены его химическими свойствами и составом микробиоты, которая, обычно, представлена сапрофитными, комменсальными и симбиотическими микроорганизмами [17]. Однако избыток ушной серы носит негативный характер.

Накопление ушной серы происходит чаще у пожилых людей и тех, кто пользуется слуховыми аппаратами или наушниками-вкладышами. Например, Radford J.C. показал, что в Великобритании до 44% постояльцев домов престарелых с деменцией имеют проблемы с отхождением ушной серы и церуменолизисом [18].

Maharjan M. и соавт. также продемонстрировали, что нарушение отхождения ушной серы, приводит к нарушению слуха у детей. Кроме того, помимо

нарушения слуха в ряде случаев отмечается дисбаланс психического состояния человека с социальной дезадаптацией [19]. Вышеперечисленное делает необходимым разработку новых стратегий, в том числе фармакологических, направленных на очищение слухового канала от избытка ушной серы. Наряду с классическим механическим методом очищения слухового прохода от ушной серы, в последнее время выделяют относительно новый и эффективный способ удаления избытка церумена – церуменолизис, в ходе которого применяются церуменолитические средства [20]. Как указывает Anh N.Q. и соавт. имеющиеся на данный момент церуменолитики демонстрируют различный уровень эффективности применения, при этом наибольшей активностью обладают препараты, содержащие в своем составе поверхностно-активные вещества и соединения, размягчающие ушную серу [21]. К числу последних можно отнести сам холин или различные источники холина [1]. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что высокое содержание холина и его эфиров отмечается в водном экстракте листьев омелы белой [10], который можно считать перспективным церуменолитиком.

Проведенное исследование показало, что модельный состав церуменолитического действия, содержащий омелы белой листьев густой экстракт, превосходит по активности композиции на основе поверхностно-активных веществ (пропиленгликоль, полиэтиленоксид, хитозан, полисорбат, натрия додецилсульфат, натрия гиалуронат и натрия альгинат), при этом данный экстракт более выражено проявлял липолитические свойства, а протеолитическое действие оставалось умеренным.

Стоит отметить, что важным аспектом эффективного церуменолизиса является скорость наступления эффекта и его продолжительность, что в свою очередь можно обеспечить подбором оптимального соотношения вспомогательных веществ [22].

Было установлено, что в качестве вспомогательного средства для повышения церуменолитического эффекта состава на основе омелы белой листьев экстракта густого целесообразно использовать натрия гиалуронат, включение которого в состав обеспечивало наступление церуменолитического действия через 0,5–1 мин и его пролонгированность вплоть до 20 мин. При этом, учитывая сопоставимость полученных данных о протеолитическом, липолитическом и общем церуменолитическом действии составов, содержащих натрия гиалуронат в количестве 0,2, 0,35 и 0,6 г, оптимальным содержанием натрия гиалуроната можно считать 0,2 г, что экономически является более выгодным.

Важным компонентом ушных капель, обеспечивающий их микробиологическую стабильность и возможную антибактериальную активность, является консервант. В данном

исследовании в качестве потенциальных консервантов были выбраны бензалкония хлорид, нипазол и нипагин, которые входят в большинство из существующих препаратов церуменолитического действия [23]. При этом, для проведения микробиологического исследования были выбраны штаммы микроорганизмов, наиболее часто вызывающих инфекционные поражения среднего уха [24, 25]. На основании полученных данных, наиболее оптимальным консервантом можно считать бензалкония хлорид в количестве 0,0075 г, обеспечивающий высокий уровень антибактериальной активности и микробиологической стабильности.

В итоге проведенное комплексное исследований позволило определить следующий, оптимальный, состав ушных капель церуменолитического действия:

Омелы белой листьев экстракт густой	0,0250 г
Гиалуронат натрия	0,2000 г
Бензалкония хлорид	0,0075 г
Вода очищенная	до 25 мл

Важно отметить, что разработанный состав удовлетворял требованиям ГФ РФ XV изд. к каплям на основе чего данную композицию можно считать перспективной для дальнейшего, в том числе

клинического, изучения и возможного внедрения в клиническую практику.

Ограничения исследования

В исследовании не представлена технологическая схема производства в условиях крупных фармацевтических предприятий, так как на данном этапе отсутствуют окончательные результаты стабильности и, соответственно, выбора вида упаковки, обеспечивающий сохранность препарата в течение заявленного срока годности (данные исследования находятся в стадии проведения эксперимента). В дальнейшем предполагается также провести оценку местно-раздражающего действия разработанных капель ушных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка капель ушных церуменолитического действия представляет интерес в связи с увеличивающимся спросом. Полученные результаты данного комплексного исследования предполагают актуальность дальнейшего изучения разработанных ушных капель, имеющих в качестве основного действующего компонента омелы белой листьев экстракт густой.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). А.Е. Позднякова – разработка концепции исследования, проведение эксперимента, подготовка рукописи; С.Л. Аджиахметова – проведение эксперимента, подготовка рукописи; Е.О. Сергеева – проведение эксперимента, подготовка рукописи; Д.И. Поздняков – статистический анализ данных, подготовка рукописи; Е.А. Юртаева – проведение эксперимента, подготовка рукописи; И.О. Бородин – статистический анализ данных, подготовка рукописи, Д.В. Компанцев – проведение эксперимента, подготовка рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Aaron K., Cooper T.E., Warner L., Burton M.J. Ear drops for the removal of ear wax // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 7, No. 7. – Art. ID: CD012171. DOI: 10.1002/14651858.CD012171
2. Никитин К.А. К вопросу о гигиене наружного слухового прохода // *Медицинский Совет.* – 2013. – № 3–2. – С. 33–38. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-2-33-38
3. Морозова С.В., Волкова К.Б., Карпова О.Ю. Многоликая серная пробка // *Медицинский Совет.* – 2018. – № 20. – С. 80–83. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-20-80-83
4. Карпова Е.П., Вагина Е.Е. Серные пробки у детей // *Эффективная фармакотерапия.* – 2013. – Т. 14 № 2. – С. 22–25.
5. Богомилский М. Р., Радциг Е.Ю. Возможности церуменолитизиса у детей // *Вопросы практической педиатрии.* – 2008. – Т. 3, № 2. – С. 92–94.
6. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Шестакова Е.Ю. Сравнительная эффективность препаратов, применяющихся с целью церуменолитизиса // *Вестник оториноларингологии.* – 2014. – № 4. – С. 63–66.
7. Kumar Sinha A., Montgomery J.K., Herer G.R., McPherson D.L. Hearing screening outcomes for persons with intellectual disability: a preliminary report of findings from the 2005 Special Olympics World Winter Games // *Int J Audiol.* – 2008. – Vol. 47, No. 7. – P. 399–403. DOI: 10.1080/14992020801889535
8. Бородин И.О., Позднякова А.Е. Актуальность разработки новых капель ушных церуменолитического действия // *Сборник докладов IX Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста»* / под ред. Р.Е. Калинина, И.А. Сучкова; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань, 2023. – С. 97.
9. Поздняков Д.И., Аджиахметова С.Л., Червонная Н.М., Оганесян С.О. Сравнительное изучение фенольного состава и антиоксидантной активности полупаразита *Viscum album* L. и листьев растений – хозяев *Malus*

- domestica* Borkh., *Pyrus communis* L. // Химия растительного сырья. – 2023. – № 1. – С. 287–296. DOI: 10.14258/jcpm.20230110947
10. Pozdnyakov D.I., Adzhiakhmetova S.L., Popova O.I., Oganessian E.T. Choline accumulation in mistletoe leaves (*Viscum album* L.) and the effect of extracts based on them on the course of the sporadic form of Alzheimer's disease in experimental animals // Arabian Journal of Medicinal and Aromatic Plants. – 2023. – Vol. 9, No. 1. – P. 1–22.
 11. Аджиахметова С.Л., Поздняков Д.И., Червонная Н.М., Куличенко Е.О., Оганесян Э.Т. Взаимосвязь активности митохондриальных ферментов и антиоксидантной активности вторичных метаболитов полифенольной природы листьев гемипаразита *Viscum album* L. // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 343–353. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-4-343-353
 12. Кукес И. В., Поздняков Д. И. Сравнительная оценка эффективности применения церуменолитиков // Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия. – 2022. – № 5–1. – С. 43–48. DOI: 10.56356/23070749_2022_05_43
 13. Баллул Г., Жиликова Е.Т., Бойко Н.Н., Аль-рубайе Висам Махмуд, Иванова В.Э., Малютина А.Ю., Радюкова В.И., Молдаванова А.Ю. Сравнение бактерицидной деятельности офлоксацина отдельно и в комбинации с бензиловым спиртом в отношении патогенных микроорганизмов и грибов, вызывающих отит среднего уха // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 6–2 (108). – С. 26–30. DOI: 10.23670/IRJ.2021.108.6.037
 14. Зеленский И.В., Утяганова Е.В., Евсеева С.Б., Сысцев Б.Б. Микробиологические исследования стоматологических гелей, содержащих бишофит очищенный и «ТИЗОЛЬ»® // Курортная медицина. – 2019. – № 2. – С. 85–90.
 15. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б., Пантелева Е.С. Обзор современных стабилизаторов микробиологической устойчивости // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, № 6. – С. 54–61. DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-6-54-61
 16. Бахрушина Е.О., Анурова М.Н., Бочкарева С.С., Воробьев А.М., Щербина Ю.О., Пасивкина М.А., Крехтунова Л.О., Демина Н.Б., Алешкин А.В. Разработка и изучение ушных капель с бактериофагами для лечения инфекционных отитов, осложненных *P. aeruginosa* // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – № 11(2). С. 74–78. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-2-74-78
 17. Hanson M.B., Adams M. Follow the Wax: The Natural Protection of the Ear Canal and Its Biome // Otolaryngol Clin North Am. – 2023. – Vol. 56, No. 5. – P. 863–867. DOI: 10.1016/j.otc.2023.06.005
 18. Radford J.C. Treatment of impacted ear wax: a case for increased community-based microsuction // BJGP Open. – 2020. – Vol. 4, No. 2. – Art. ID: bjgpopen20X101064. DOI: 10.3399/bjgpopen20X101064
 19. Maharjan M., Phuyal S., Shrestha M., Bajracharya R. Ear wax and hearing impairment in children in Nepal // WHO South East Asia J Public Health. – 2021. – Vol. 10, No. 1. – P. 29–31. DOI: 10.4103/WHO-SEAJPH.WHO-SEAJPH_278_20
 20. Sridharan K., Sivaramakrishnan G. Cerumenolytics with or without manual extraction for impacted earwax: A network meta-analysis of randomised clinical trials // Clin Otolaryngol. 2021. – Vol. 46, No. 3. – P. 464–473. DOI: 10.1111/coa.13692
 21. Anh N.Q., Numthavaj P., Bhongmakapat T. Comparison of the cerumenolytic activities of new and currently used agents // Ear Nose Throat J. – 2022. – Vol. 101, No. S2. – P. 31S–36S. DOI: 10.1177/0145561320986060
 22. Meyer F., Preuß R., Angelow A., Chenot J.F., Meyer E., Kiel S. Cerumen Impaction Removal in General Practices: A Comparison of Approved Standard Products // J Prim Care Community Health. – 2020. – Art. ID: e2150132720973829. DOI: 10.1177/2150132720973829
 23. Horton G.A., Simpson M.T.W., Beyea M.M., Beyea J.A. Cerumen management: An updated clinical review and evidence-based approach for primary care physicians // J Prim Care Community Health. – 2020. – Vol. 11. p. – Art. ID: 2150132720904181. DOI: 10.1177/2150132720904181
 24. Tsuprun V., Shibata D., Paparella M.M., Cureoglu S. Formations of host fibers and bacteria in human temporal bones with otitis media // Otol Neurotol. – 2021. – Vol. 42, No. 7. – P. e949–e957. DOI: 10.1097/MAO.0000000000003126
 25. Рябов Н.А., Рыжов М.В., Куркин В.А., Колпакова С.Д., Жестков А.В., Лямин А.В. Антимикробная активность водно-спиртовых извлечений листьев и почек дуба черешчатого (*Quercus robur* L.) // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 104–113. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-2-104-113

АВТОРЫ

Позднякова Анастасия Евгеньевна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0328-0127. E-mail: techno.nastya2015@yandex.ru

Аджиахметова Симила Леонтьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры органической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6924-8563. E-mail: similla503@mail.ru

Сергеева Елена Олеговна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии и иммунологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7496-3967. E-mail: maklea@yandex.ru

Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической

фармакологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5595-8182. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Юртаева Екатерина Алексеевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры микробиологии и иммунологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1639-1881. E-mail: tyrkova.katerina@yandex.ru

Бородина Ирина Олеговна – студентка 5-го курса фармацевтического факультета ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0001-6370-9784. E-mail: irena.nest3rowa@yandex.ru

Компанцев Дмитрий Владиславович – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5074-808X. E-mail: technpharm@yandex.ru

УДК 616.12-008.331.1



Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на эффективность антигипертензивной терапии блокаторов рецептора ангиотензина II

Е.В. Реброва, Е.В. Ших

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: katrina1987@rambler.ru

Получена 15.10.2023

После рецензирования 18.12.2023

Принята к печати 26.12.2023

Эффективность антигипертензивной терапии может быть связана с генетическими факторами, которые могут влиять не только на степень повышения артериального давления (АД), но и способствовать межиндивидуальной вариабельности ответа на антигипертензивное лечение.

Цель. Изучить фармакодинамические показатели эффективности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II в виде монотерапии и в составе комбинированных препаратов у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от генетических особенностей пациентов – полиморфизма гена, кодирующего ангиотензинпревращающий фермент или I/D-полиморфизма.

Материалы и методы. В исследование включено 179 пациентов Московского региона с впервые выявленной артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени, среди которых 141 (78,8%) женщины и 38 (21,2%) мужчины в возрасте от 32 до 69 лет. Пациенты случайным образом были распределены по группам, принимавшим ирбесартан и валсартан в виде моно- или комбинированной терапии с гидрохлортиазидом методом простой рандомизации. Через 3 недели фармакотерапии определяли наличие генетического полиморфизма rs4646994 Alu Ins / Del гена ангиотензинпревращающего фермента ACE и минимальную равновесную концентрацию блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА).

Результаты. Пациенты, получавшие терапию ирбесартаном, носители генотипа D/D достоверно реже достигали целевых цифр АД и им чаще требовалась интенсификация фармакотерапии по сравнению с гетерозиготами I/D ($p=0,042$ и $p=0,058$ соответственно) и гомозиготами I/I ($p=0,011$ и $p=0,011$ соответственно). Пациенты, получавшие терапию валсартаном, носители генотипа D/D достоверно чаще достигали целевых цифр АД и достоверно реже требовалась интенсификация фармакотерапии, чем носителям I/D генотипа ($p=0,05$ и $p=0,05$ соответственно). При этом достижение целевых цифр АД по результатам показателей измерения офисного АД и суточного мониторингирования АД на момент окончания исследования не было достоверно взаимосвязано с I/D полиморфизмом гена ACE.

Заключение. При персонализации терапии АГ пациентам Московского региона, носителям генотипа I/I по I/D полиморфизму гена ACE, можно рекомендовать в качестве стартовой терапии БРА ирбесартан в виде моно- или двухкомпонентной терапии; носителям генотипа D/D может быть рекомендован валсартан. Более выраженное снижение показателей вариабельности систолического АД (САД) дневного, диастолического АД (ДАД) дневного и САД ночного у пациентов группы валсартана, носителей D-аллели может свидетельствовать о более стойком эффекте антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; ангиотензинпревращающий фермент; ACE; АПФ; I/D полиморфизм

Список сокращений: АГ – артериальная гипертензия; ЛС – лекарственное средство; АГП – антигипертензивные препараты; АД – артериальное давление; I/D полиморфизм – инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СМАД – суточное мониторирование артериального давления; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Для цитирования: Е.В. Реброва, Е.В. Ших. Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на эффективность антигипертензивной терапии блокаторов рецептора ангиотензина II. *Фармация и фармакология*. 2023;11(6):494-508. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-494-508

© Е.В. Реброва, Е.В. Ших, 2023

For citation: E.V. Rebrova, E.V. Shikh. Effect of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene on efficacy of antihypertensive therapy with angiotensin II receptor blockers. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(6):494-508. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-494-508

Effect of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene on efficacy of antihypertensive therapy with angiotensin II receptor blockers

E.V. Rebrova, E.V. Shikh

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Bldg. 2, 8, Trubetskaya Str., Moscow, Russia, 119991

E-mail: katrina1987@rambler.ru

Received 15 Oct 2023

After peer review 18 Dec 2023

Accepted 26 Dec 2023

The efficacy of the antihypertensive therapy may be related to genetic factors that can influence not only the degree of the blood pressure (BP) elevation but also contribute to the interindividual variability of response to the antihypertensive treatment.

The aim of the work was to study pharmacodynamic parameters of the therapy efficacy with angiotensin II receptor blockers in the form of monotherapy and as part of combined drugs in patients with the arterial hypertension depending on the genetic features of patients – polymorphism of the gene encoding angiotensin-converting enzyme, or I/D-polymorphism.

Materials and methods. The study included 179 patients of the Moscow region with a first-diagnosed arterial hypertension (AH) of 1–2 degree, including 141 (78.8%) women and 38 (21.2%) men aged from 32 to 69 years. By a simple randomization method, the patients were randomly allocated into groups receiving irbesartan and valsartan as mono- or combination therapy with hydrochlorthiazide. After 3 weeks of this pharmacotherapy, the presence of rs4646994 Alu Ins / Del genetic polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and the minimum equilibrium concentration of angiotensin II receptor blockers (ARBs) were determined.

Results. The patients treated with irbesartan, the D/D genotype carriers, were significantly less likely to reach the target BP and more likely to require a pharmacotherapy intensification compared to I/D heterozygotes ($p=0.042$ and $p=0.058$, respectively) and I/I homozygotes ($p=0.011$ and $p=0.011$, respectively). The patients treated with valsartan, the D/D genotype carriers, significantly more often reached the target BP and significantly less often required a pharmacotherapy intensification than the I/D genotype carriers ($p=0.05$ and $p=0.05$, respectively). Herewith, at the end of the study, according to the results of the office BP measurements and daily BP monitoring, the target BP achievement was not significantly correlated with the I/D polymorphism of the ACE gene.

Conclusion. When personalizing the AH therapy in patients of the Moscow region, the genotype I/I carriers by I/D polymorphism of the ACE gene, can be recommended irbesartan in the form of mono- or bicomponent therapy as a starting therapy of ARBs; the D/D genotype carriers can be recommended valsartan. A more pronounced decrease in the daytime systolic BP (SBP), the daytime diastolic BP (DBP) and the nighttime SBP variabilities in the valsartan group of patients, the D allele carriers may indicate a more persistent effect of the antihypertensive therapy.

Keywords: arterial hypertension; angiotensin-converting enzyme; ACE; ACE; I/D polymorphism

Abbreviations: AH – arterial hypertension; AHDs – antihypertensive drugs; BP – blood pressure; I/D polymorphism – insertion/deletion (I/D) polymorphism; ACE – angiotensin-converting enzyme; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system; SBP – systolic blood pressure; DBP – daytime diastolic blood pressure; HR – heart rate; DBPM – daily blood pressure monitoring; ARBs – angiotensin II receptor blockers.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является полигенным наследственным заболеванием и одним из главных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых событий. Распространённость АГ неуклонно растёт во всём мире и по оценкам разных авторов предполагается, что численность населения, страдающего АГ, вырастет на 60% в течение следующих 20 лет и составит более 1,5 млрд. человек [1].

Персонализированная фармакотерапия АГ, основанная на различных вариациях генов, ответственных за функцию метаболических ферментов лекарственных средств (ЛС), генов, которые вовлечены в патогенетические механизмы развития АГ и изменяют фармакодинамические эффекты ЛС [2–5], а также генов, связанных с переносчиками ЛС, позволит повысить эффективность

фармакотерапии АГ у пациентов, регулярно получающих антигипертензивные препараты (АГП) в соответствии с клиническими рекомендациями и при этом не достигающих целевых цифр артериального давления (АД) [6–8].

В исследовании 2020 г. Patel D.D. и соавт. [9] изучали риск развития эссенциальной АГ у носителей полиморфного аллели по I/D полиморфизму гена ACE. В исследование были включены 279 пациентов с АГ и 292 здоровых участника. Авторы определяли статистически значимое увеличение шансов развития АГ при генотипе D/D по I/D полиморфизму гена ACE (ОШ: 2,09; 95% ДИ=1,24–2,91), и пришли к выводу о прогностической значимости генетических вариантов гена ACE по I/D полиморфизму, которые могут служить предиктором развития АГ.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) преобразует ангиотензин I в вазоактивный

ангиотензин II и инактивирует брадикинин. Для гена АПФ наиболее значимым является не одиночный нуклеотидный полиморфизм снп (SNP), а инделы (инсерции и делеции), вставки и выпадения нуклеотидов в геноме при мутагенезе [10]. В 16-м интроне гена ACE возможна вставка (insertion – I) или выпадения (deletion – D) определённой ДНК-последовательности (287 пар нуклеотидов). Полиморфизм вставки / делеции (I/D-полиморфизм, обозначение по референсному сиквенсу человека rs4340, rs4341, rs4343, rs4646994) гена ACE приводит к вариативности уровня АПФ в сыворотке крови [11–14]. По данным метаанализа 2021 года, в который были включены 57 исследований (32 862 пациента), наличие D-аллели ассоциировано с большей активностью АПФ и более высоким риском развития АГ [15], что также может служить причиной вариативности эффективности АГП у больных с АГ.

ЦЕЛЬ. Изучить фармакодинамические показатели эффективности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II в виде монотерапии и в составе комбинированных препаратов у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от генетических особенностей пациентов – полиморфизма гена, кодирующего ангиотензинпревращающий фермент или I/D-полиморфизма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 179 пациентов Московского региона с впервые выявленной АГ 1–2 степени, среди которых 141 (78,8%) женщины и 38 (21,2%) мужчины в возрасте от 32 до 69 лет (средний возраст – 58,2±6,4, медианный возраст 60 (57–63 лет). Поиск участников исследования проводили в амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях г. Москвы, клинических базах кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет): ГКБ им. Е.О. Мухина, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3 ДЗМ», ЦКБ гражданской авиации, ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ».

Критерии соответствия

Пациенты соответствовали следующим критериям включения: АГ 1–2 степени; возраст от 18 до 74 лет; наличие подписанного письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения пациентов в исследование: АГ 3 степени; неконтролируемая АГ; артериальная гипотензия; повышенная чувствительность к ирбесартану и валсартану или вспомогательным компонентам препарата; активные заболевания печени или повышение сывороточной активности трансаминаз более чем в 3 раза; печеночная недостаточность (классы А и В по шкале Чайлд-Пью); хроническая болезнь почек 4–5 стадии (скорость клубочковой фильтрации менее

30 мл/мин/1,73 м²; клиренс креатинина <30 мл/мин); сахарный диабет в стадии декомпенсации; беременность и период лактации; возраст до 18 лет и старше 75 лет; пациенты с первичным гиперальдостеронизмом; ангионевротический отёк, включая отёк Квинке; при лечении препаратами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), в том числе ингибиторами АПФ, одновременное применение алискирена и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение ингибиторов АПФ пациентами с диабетической нефропатией; непереносимость галактозы; недостаточность лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; установленный диагноз злокачественного новообразования на момент включения в исследование; необходимость в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и/или препаратов, метаболизирующихся цитохромом Р-450 СYP2C9, которые могут повлиять на эффективность и профиль безопасности ирбесартана.

Критерии исключения: беременность; развитие серьёзных нежелательных лекарственных реакций; острого инфаркта миокарда; острого нарушения мозгового кровообращения. В процессе исследования ни один пациент не был исключен.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Протокол № 05-21 от 10.03.2021 г.). От всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Продолжительность исследования

Исследование проводили с 1 июля 2021 по 28 августа 2022 года.

Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Программа клинико-инструментального обследования пациента включала в себя: сбор жалоб пациента, анамнеза (наличие факторов риска развития АГ, сопутствующие заболевания), физикальный осмотр, биохимический анализ крови, офисное измерение АД, электрокардиографию (ЭКГ) для исключения больных с нарушениями ритма или сопутствующими заболеваниями сердца, Эхо-КГ, суточное мониторирование АД (СМАД). Измерение АД проводилось на обеих руках по методу Короткова после 10-минутного отдыха пациента в положении сидя, и определялось как среднее значение трех измерений, сделанных с интервалом в 1 мин. СМАД проводили при включении пациентов в

исследование и через 3 мес терапии, оценивали значения стандартных дневных и ночных показателей СМАД: среднее значение, вариабельность систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и ЧСС.

Все пациенты, включенные в исследование, ранее не получали регулярной антигипертензивной терапии и были случайным образом распределены по группам ирбесартана и валсартана методом простой рандомизации (метод конвертов). Участники исследования получали блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – ирбесартан (Апровель, «Санофи Винтроп Индустрия», Франция) и валсартан (Диован, «Новартис Фарма ГмБХ», Германия) в монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом (Коапровель, «Санофи Винтроп Индустрия», Франция; Ко-диован, «Новартис Фарма ГмБХ», Германия) в течение 3 мес. Было сформировано 4 группы пациентов: 1 группа (ирбесартан 150 мг 1 р/сут) – 32 пациента; 2 группа (ирбесартан 150 мг+ гидрохлортиазид 12,5 мг 1 р/сут) – 51 пациент; 3 группа (валсартан 80 мг 1 р/сут) – 8 пациентов; 4 группа (валсартан 80 мг+гидрохлортиазид 12,5 мг 1 р/сут) – 88 пациентов. При достижении целевых цифр АД через 3 недели терапии (<140/90 мм рт.ст., при хорошей переносимости <130/80 мм рт.ст., но не <120/70 мм рт.ст.) пациенты продолжали соблюдать предписанную терапию в течение 3 мес лечения. При недостаточном контроле цифр АД проводили интенсификацию терапии путём увеличения дозы ирбесартана или валсартана до 300 и 160 мг соответственно в составе моно- или комбинированной терапии. Через 3 недели после включения в исследование производили забор крови вакуумной системой Vacuette путем венепункции средней локтевой или подкожной вены для определения генетического полиморфизма rs4646994 Alu Ins / Del гена ACE и определения минимальной равновесной концентрации БРА. Офисное измерение АД выполняли на каждом визите: при включении в исследование, на промежуточном этапе через 3 недели и через 3 мес терапии. СМАД выполняли пациентам при включении в исследование и через 3 мес терапии.

Определение генетического полиморфизма

Определение генетического полиморфизма rs4646994 Alu Ins / Del гена ангиотензинпревращающего фермента ACE проводили с помощью набора «SNP-SHOT» Two step производства ООО НПФ «Литех» (Россия) и прилагающейся к нему инструкции.

Исследование концентрации ирбесартана и валсартана

Исследование концентрации ирбесартана и валсартана в плазме крови проводили с помощью метода ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1290 Infinity II LC coupled with the 6470 Triple Quadrupole LC/MS (Agilent Technologies, США) с использованием стандартных калибровочных растворов с концентрациями 2500, 1000, 500, 250, 100, 50, 25 и 10 нг/мл, трифторуксусной кислоты,

ацетонитрила и воды очищенной Milli-Q для ВЭЖХ. Дополнительное оборудование включало аналитические весы ME54 МЕТТЛЕР ТОЛЕДО (Швейцария), одноканальные механические дозаторы с варьируемым объемом 100–1000 мкл и 20–200 мкл (Thermo Scientific Блэк, США), центрифуга Eppendorf (Германия), колонка C-18, размером 50×2,1 мм, 1,7.

Для исследования отбирали 250 мкл каждого калибровочного стандартного раствора ирбесартана в микропробирку вместимостью 1,5 мл, добавляли 250 мкл плазмы. Конечная концентрация калибровочных стандартных растворов ирбесартана составляла 2500, 1000, 500, 250, 100, 50, 25 и 10 нг/мл соответственно. Проводили пробоподготовку: к 500 мкл образца добавляли 500 мкл ацетонитрила. Тщательно пипетировали и центрифугировали 10 мин при 13 200 оборотов. Надосадочную жидкость отбирали в индивидуальные микропробирки и использовали для анализа. Для валсартана отбирали 250 мкл каждого калибровочного стандартного раствора в микропробирку вместимостью 1,5 мл, добавляли 250 мкл плазмы. Конечная концентрация калибровочных стандартных растворов валсартана составляла 2500, 1000, 500, 250, 100, 50, 25, 5 и 1 нг/мл соответственно.

Проводили пробоподготовку: к 500 мкл образца добавляли 500 мкл ацетонитрила. Тщательно пипетировали и центрифугировали 10 мин при 13 200 оборотов. Надосадочную жидкость отбирали в индивидуальные микропробирки и использовали для анализа.

Статистическая обработка

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики для качественных переменных представлены в виде числа наблюдений (относительная частота). Для сравнения групп в отношении качественных переменных использовался точный тест Фишера. Для анализа соответствия эмпирического распределения генотипов теоретическому, определяемого равновесием Харди-Вайнберга, использовался тест отношения правдоподобия. Для корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции ρ Спирмена с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ), при наличии статистически значимой корреляции между количественными показателями проводилась оценка регрессионных коэффициентов (с соответствующими 95% ДИ) в однофакторных регрессионных моделях. Для оценки силы и статистической значимости ассоциации количественных предикторов с бинарными исходами использовались однофакторные логистические регрессионные модели, оценка коэффициентов с поправкой Firth (1993) для редких исходов.

При сравнительном анализе эффектов генотипов с изменениями показателей САД, ДАД и ЧСС использовались линейные регрессионные модели с включением термина взаимодействия между генотипом и применяемым препаратом и робастными стандартными ошибками регрессионных коэффициентов. Для оценки относительного вклада концентрации препаратов в качестве посредника (медиатора) выявленных эффектов генотипов строились две линейные регрессионные модели: двухфакторная модель исхода с включением генотипа и концентрации и однофакторная модель концентрации в зависимости от генотипа, с помощью которых проводилась оценка полного и частного эффектов генотипа и отношения коэффициентов (суммы коэффициентов) для расчета доли эффекта генотипа, опосредованной концентрацией (стандартная ошибка оценивалась с использованием непараметрического бутстрапа). Полученные результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходная характеристика пациентов

В исследование было включено 179 пациентов (141 (78,8%) женщина и 38 (21,2%) мужчин) с АГ в возрасте от 32 до 69 лет (средний возраст – 58,2 (6,4), медианный возраст – 60 (57–63) лет. Из них 83 (46,4%) пациента получали ирбесартан, 96 (53,6%) – валсартан, 138 (77,1%) участников исследования получали сартаны в комбинации с гидрохлортиазидом, в том числе 50 (60,2%) пациентов, получавших ирбесартан и 88 (91,7%) пациентов, получавших валсартан ($p < 0,001$). В таблице 1 представлена демографическая и анамнестическая характеристика групп пациентов в зависимости от назначенного препарата. При сравнительном анализе нами было выявлено, что валсартан статистически значимо чаще назначался пациентам мужского пола ($p < 0,001$), статистически значимых различий между группами пациентов в отношении возраста выявлено не было ($p = 0,24$). Пациенты, получавшие валсартан, также имели статистически значимо больший ИМТ и чаще имели ожирение 3 степени ($p < 0,001$), кроме того, пациенты данной группы статистически значимо чаще страдали бронхиальной астмой ($p = 0,012$) и статистически значимо реже имели болезнь Крона в анамнезе ($p = 0,044$).

Всем пациентам был определен генотип по I/D полиморфизму гена ACE, по результатам чего были сформированы группы в зависимости от определенного генотипа. По полученным нами данным частота носительства полиморфной аллели D по I/D полиморфизму гена ACE, который отвечает за преобразование ангиотензина I в вазоактивный ангиотензин II и инактивирует брадикинин, составила 173 (48,3%), в то время как гомозиготами по мутантной аллели и носителями D/D генотипа были 45 пациентов (25,1%), а гетерозиготными представителями I/D генотипа – 83 (46,4%) пациента. Не было выявлено статистически значимых

отклонений наблюдаемой частоты генотипов по I/D-полиморфизму гена ACE от теоретической, определяемой равновесием Харди-Вайнберга ($G_2 = 0,92$; $p = 0,338$).

Значения минимальной равновесной концентрации ирбесартана у пациентов с I/I генотипом по I/D полиморфизму гена ACE определялось на уровне 2346 (95% ДИ=1973–2616) нг/мл, с I/D генотипом – 2007 (95% ДИ=16582–2559) нг/мл, с D/D генотипом – 1789 (95% ДИ=1690–2026) нг/мл. Средние значения минимальной равновесной концентрации валсартана у пациентов с I/I генотипом по I/D полиморфизму гена ACE определялось на уровне 1095 (95% ДИ=746–1580) нг/мл, с I/D генотипом – 1002 (95% ДИ=519–1428) нг/мл, с D/D генотипом – 1492 (95% ДИ 740–1685) нг/мл.

В таблице 2 представлены результаты оценки динамики САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами ACE.

Статистически значимой ассоциации генотипа ACE с изменением офисного САД среди пациентов, получавших ирбесартан, установлено не было как при оценке через 3 недели ($p = 0,18$), так и через 3 мес терапии ($p = 0,803$) (Рис. 1). Среди пациентов, получавших валсартан, через 3 недели терапии гомозиготы I/I имели статистически значимо более выраженное изменение офисного САД в среднем на 6,3 [95% ДИ=11,7; -0,8] мм рт.ст. по сравнению с гетерозиготами ($p = 0,02$) и на 6,5 [95% ДИ=12,8; -0,3] мм рт.ст. по сравнению с гомозиготами D/D ($p = 0,038$), при этом концентрация препарата не являлась статистически значимым медиатором эффекта ($p = 0,752$). Статистически значимой связи генотипа ACE с эффектом валсартана на офисное САД не установлено ($p = 0,225$).

При оценке через 3 недели терапии среди гомозигот D/D, получавших ирбесартан, наблюдалось статистически значимо менее выраженное в среднем на 6,6 [95% ДИ: 0,6; 12,6] мм рт.ст. снижение офисного ДАД по сравнению с гомозиготами I/I ($p = 0,027$), эффект не был ассоциирован с уровнем равновесной концентрации препарата ($p = 0,174$) (Рис. 2). Гомозиготы D/D по локусу ACE, принимавшие валсартан, при оценке через 3 недели терапии имели более выраженное снижение ДАД по сравнению с гетерозиготами на 10,1 [95% ДИ=17,7; -2,6] мм рт.ст. ($p = 0,005$) и на 6,4 [95% ДИ=-13,2; 0,5] по сравнению с гомозиготами I/I ($p = 0,075$), данный эффект также не был ассоциирован с уровнем равновесной концентрации валсартана ($p = 0,698$). Статистически значимой ассоциации изменения ДАД через 3 мес терапии с генотипом ACE не выявлено ($p = 0,203$), гомозиготы D/D, принимавшие валсартан, имели более выраженное снижение ДАД по сравнению с гомозиготами I/I на 10 [95% ДИ=-15,3; -4,7] мм рт.ст. ($p < 0,001$) и на 5,7 [95% ДИ=-10,6; -0,9] мм рт.ст. по сравнению с гетерозиготами ($p = 0,015$), гетерозиготы также характеризовались более выраженным снижением по сравнению с гомозиготами I/I в среднем на 4,2 [95% ДИ=-8,8; 0,4] мм рт.ст. ($p = 0,015$), данный эффект не был ассоциирован с равновесной концентрацией препарата ($p = 0,622$).

Таблица 1 – Демографическая и анамнестическая характеристика групп пациентов

Характеристика	Ирбесартан (n=83)	Валсартан (n=96)	p
Пол:	–	–	<0,001
женский	53 (63,9%)	88 (91,7%)	–
мужской	30 (36,1%)	8 (8,3%)	–
Возраст, лет	57 (±7,5)	59,3 (±5,1)	0,24
ИМТ, кг/м ²	29,4 (±5,4)	33,4 (±6,8)	<0,001
Ожирение:	–	–	<0,001
нет	38 (45,8%)	44 (45,8%)	–
1-й степени	29 (34,9%)	16 (16,7%)	–
2-й степени	16 (19,3%)	20 (20,8%)	–
3-й степени	0 (0%)	16 (16,7%)	–
Хронический гастрит	10 (12%)	16 (17%)	0,382
Хронический тонзиллит	7 (8,4%)	4 (4,2%)	0,236
БА	2 (2,4%)	12 (13%)	0,012
Варикозное расширение вен нижних конечностей	8 (9,6%)	4 (4,2%)	0,144
Мигрень	2 (2,4%)	4 (4,2%)	0,687
Болезнь Крона	4 (4,8%)	0 (0%)	0,044
Псориаз	2 (2,4%)	0 (0%)	0,214
Остеохондроз	13 (16%)	12 (13%)	0,543

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; БА – болезнь Альцгеймера.

Таблица 2 – Показатели САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами ACE

Характеристика	Ирбесартан				Валсартан			
	I/I	I/D	D/D	p	I/I	I/D	D/D	p
Исходное офисное САД	156,1 (±5,6)	153,5 (±6,9)	158,7 (±8,4)	0,028*	155 (±10,5)	155,9 (±11,3)	155,2 (±10,7)	0,703
Офисное САД (3 нед.)	127,8 (±10,6)	131,5 (±11,2)	136,9 (±11,7)	0,055*	136,9 (±9,7)	135,7 (±12,4)	132,3 (±13,9)	0,285
Δ офисного (3 нед.)	–28,3 (±10,1)	–22 (±7,8)	–21,8 (±8,6)	0,004*	–18,1 (±12,7)	–20,2 (±12,4)	–22,8 (±10,3)	0,18
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Офисное САД (3 мес.)	126,9 (±4)	126,9 (±4)	128 (±8,7)	0,105	127,6 (±5,7)	127,1 (±6,4)	125,8 (±6,2)	0,496
Δ офисного САД (3 мес.)	–29,2 (±6,4)	–26,9 (±7,2)	–30,6 (±10,8)	0,225	–27,4 (±7,1)	–28,8 (±11,3)	–29,3 (±6,5)	0,803
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Исходное офисное ДАД	97,1 (±6,7)	96 (±7,4)	98 (±9)	0,452	91,7 (±7,2)	93,6 (±8,6)	97,5 (±7,1)	0,049*
Офисное ДАД (3 нед.)	75,3 (±6,5)	78,1 (±8,8)	82,9 (±10)	0,008*	81,9 (±10,2)	80 (±8,2)	77,5 (±10,9)	0,192
Δ офисного ДАД (3 нед.)	–21,8 (±7,2)	–17,9 (±8,4)	–15,2 (±9)	0,019*	–9,9 (±11,6)	–13,6 (±12,3)	–20 (±8,8)	0,011*
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Офисное ДАД (3 мес.)	72,1 (±2)	73,1 (±3,4)	71,9 (±4,5)	0,167	73,9 (±4,1)	71,5 (±4,4)	69,7 (±2,4)	0,001
Δ офисного ДАД (3 мес.)	–25,2 (±7,6)	–23 (±7,4)	–26,2 (±9,9)	0,203	–17,9 (±5,7)	–22,1 (±9,5)	–27,8 (±7,1)	<0,001
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Исходное офисная ЧСС	77,5 (±3,8)	76,2 (±4,3)	78 (±3,1)	0,234	78,4 (±2,5)	77,2 (±4,9)	76,3 (±5,2)	0,164
Офисная ЧСС (3 нед.)	74 (±3)	73,5 (±2)	75,4 (±2,5)	0,018*	75,3 (±8,8)	74 (±2,6)	72 (±2,6)	0,009*
Δ офисной ЧСС (3 нед.)	–3,6 (±3,8)	–2,7 (±3,7)	–2,6 (±3,2)	0,707	–3,1 (±9,2)	–3,2 (±3,4)	–4,3 (±4,7)	0,103
p	<0,001	<0,001	0,001	–	0,082	<0,001	<0,001	–
Офисная ЧСС (3 мес.)	74,4 (±2,2)	73,5 (±2,5)	74,2 (±2,6)	0,724	71,1 (±2,6)	72,7 (±2)	72,7 (±1,6)	0,016*
Δ офисной ЧСС (3 мес.)	–3,1 (±4,1)	–2,7 (±4,6)	–3,8 (±3,3)	0,706	–7,3 (±3,4)	–4,5 (±4,3)	–3,7 (±4,7)	0,007*
p	0,002	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Достижение целевого АД (3 нед.)	18/23 (78,3%)	26/39 (66,7%)	7/21 (33,3%)	0,007*	12/28 (42,9%)	16/44 (36,4%)	16/24 (66,7%)	0,053*
Увеличение дозы (интенсификация АГТ)	4/23 (17,4%)	12/39 (30,8%)	13/21 (61,9%)	0,007*	20/28 (71,4%)	28/44 (63,6%)	8/24 (33,3%)	0,015*
Среднее дневное САД исходно	153 (±8,3)	152,3 (±7,9)	151,8 (±6,3)	0,71	158,1 (±4,9)	157,6 (±6)	156,8 (±5,1)	0,384
Среднее дневное САД (3 мес.)	124,2 (±2,7)	125,1 (±3,3)	124,5 (±6,9)	0,132	128,3 (±2,4)	127,1 (±3,7)	126,5 (±6,3)	0,465
Δ среднего дневного САД	–29,2 (±8,4)	–27,4 (±6,9)	–27,3 (±10,2)	0,455	–29,9 (±6,9)	–30,5 (±6)	–30,3 (±8,2)	0,694
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Среднее дневное ДАД исходно	101,3 (±5,2)	100,2 (±5,4)	100,7 (±4,7)	0,733	98,9 (±3,1)	101,6 (±4,3)	98,7 (±3,8)	0,003*
Среднее дневное ДАД (3 мес.)	70,3 (±3,1)	70,1 (±3)	70,9 (±4,1)	0,519	73,1 (±3,3)	71,1 (±5)	70 (±4,5)	0,012*
Δ среднего дневного ДАД	–31,4 (±5,5)	–30,3 (±5,6)	–29,8 (±6,9)	0,455	–25,7 (±4,9)	–30,5 (±5,7)	–28,7 (±6,7)	0,002*
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Средняя дневная ЧСС исходно	74,5 (±2,1)	74,5 (±3)	75,2 (±2,4)	0,756	75 (±0,9)	74,5 (±2,5)	74,5 (±2,9)	0,483
Средняя дневная ЧСС (3 мес.)	73,1 (±1,4)	72,7 (±1,3)	73,6 (±1,8)	0,268	71,7 (±2,5)	72,4 (±1,8)	71,8 (±0,7)	0,123
Δ средней дневной ЧСС	–1,5 (±2,1)	–1,8 (±3,2)	–1,6 (±2,2)	0,688	–3,3 (±3,2)	–2,1 (±1,6)	–2,7 (±2,5)	0,268
p	0,004	0,001	0,003	–	<0,001	<0,001	<0,001	–

Характеристика	Ирбесартан				Валсартан			
	I/I	I/D	D/D	p	I/I	I/D	D/D	p
Среднее ночное САД исходно	133,6 (±6,9)	132,3 (±5,7)	131 (±6,6)	0,37	132,7 (±6)	135,8 (±6,8)	135,2 (±2,6)	0,148
Среднее ночное САД (3 мес.)	115,2 (±3,4)	115,7 (±4,1)	116,2 (±7,2)	0,082	117,4 (±1,8)	117,1 (±3,1)	116 (±5,6)	0,872
Δ среднего ночное САД	-18,7 (±8,5)	-16,8 (±5,9)	-14,9 (±10,9)	0,105	-15,3 (±7)	-18,7 (±8)	-19,2 (±7)	0,256
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Среднее ночное ДАД исходно	86,1 (±4,7)	85,5 (±5,2)	86,3 (±4,5)	0,919	86,9 (±3,7)	89,1 (±5,9)	86,8 (±3,3)	0,015*
Среднее ночное ДАД (3 мес.)	61,1 (±4,1)	61,4 (±3,8)	58,6 (±3,3)	0,026*	62,4 (±4)	61,3 (±4,6)	60,5 (±4,5)	0,163
Δ среднего ночное ДАД	-25,2 (±6)	-24,4 (±5)	-27,7 (±5,9)	0,052*	-24,4 (±4,2)	-27,8 (±6,2)	-26,3 (±6,4)	0,075
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Средняя ночная ЧСС исходно	69,3 (±2,9)	67,9 (±3,5)	68,1 (±2,5)	0,19	68 (±2,6)	67,9 (±3,5)	69 (±3,2)	0,186
Средняя ночная ЧСС (3 мес.)	66,7 (±2,3)	66,1 (±2,8)	66,5 (±3,3)	0,483	63,9 (±3,5)	64,3 (±3,6)	63,7 (±2,5)	0,636
Δ средней ночной ЧСС	-2,6 (±3,1)	-1,9 (±4,4)	-1,6 (±3,6)	0,593	-4,1 (±4,8)	-3,6 (±3,5)	-5,3 (±5,4)	0,095
p	<0,001	0,011	0,059	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Вариабельность дневного САД исходно	17,6 (±3,6)	17,2 (±3,6)	17,5 (±3,4)	0,846	19,9 (±0,3)	19,9 (±0,3)	20 (±0,3)	0,215
Вариабельность дневного САД (3 мес.)	11,5 (±0,3)	11,5 (±0,3)	11,5 (±0,2)	0,901	11,7 (±0,2)	11,5 (±0,2)	11,6 (±0,2)	<0,001*
Δ вариабельности дневного САД	-6 (±3,5)	-5,8 (±3,7)	-6 (±3,3)	0,842	-8,1 (±0,3)	-8,4 (±0,5)	-8,4 (±0,5)	0,013*
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Вариабельность дневного ДАД исходно	12,5 (±1,9)	12,2 (±2)	12,1 (±1,8)	0,48	13,2 (±0,6)	13,8 (±0,5)	13,5 (±0,5)	0,002*
Вариабельность дневного ДАД (3 мес.)	9,7 (±0,3)	9,6 (±0,3)	9,7 (±0,3)	0,573	9,8 (±0,4)	9,7 (±0,2)	9,7 (±0,3)	0,768
Δ вариабельности дневного ДАД	-2,8 (±2)	-2,6 (±2)	-2,5 (±1,7)	0,586	-3,4 (±0,7)	-4,1 (±0,5)	-3,8 (±0,5)	<0,001*
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Вариабельность ночного САД исходно	11,8 (±1,4)	11,6 (±1,4)	11,7 (±1,4)	0,842	12,5 (±0,8)	12,7 (±0,6)	12,3 (±0,9)	0,076
Вариабельность ночного САД (3 мес.)	9,8 (±0,3)	9,8 (±0,4)	9,7 (±0,4)	0,737	9,4 (±0,3)	9,9 (±0,3)	9,8 (±0,2)	<0,001*
Δ вариабельности ночного САД	-2 (±1,4)	-1,8 (±1,4)	-1,9 (±1,4)	0,87	-3,2 (±0,8)	-2,9 (±0,8)	-2,5 (±1)	0,018*
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Вариабельность ночного ДАД исходно	9,3 (±0,6)	9,3 (±0,7)	9,2 (±0,7)	0,77	9,8 (±0,4)	9,7 (±0,5)	9,7 (±0,7)	0,921
Вариабельность ночного ДАД (3 мес.)	8,5 (±0,3)	8,6 (±0,2)	8,5 (±0,3)	0,275	8,5 (±0,2)	8,4 (±0,2)	8,4 (±0,1)	0,077
Δ вариабельности ночного ДАД	-0,8 (±0,7)	-0,7 (±0,8)	-0,7 (±0,7)	0,748	-1,2 (±0,6)	-1,3 (±0,5)	-1,3 (±0,7)	0,755
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Достижение целевого АД (3 мес.)	22/22 (100%)	38/38 (100%)	20/21 (95,2%)	0,259	28/28 (100%)	40/44 (90,9%)	24/24 (100%)	0,149
НЛР (артериальная гипотензия)	1/23 (4,3%)	1/39 (2,6%)	1/21 (4,8%)	>0,999	0/28 (0%)	4/44 (9,1%)	0/24 (0%)	0,149

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; АГТ – антигипертензивная терапия; НЛР – нежелательная лекарственная реакция; * – статистически значимо при $p < 0,05$.

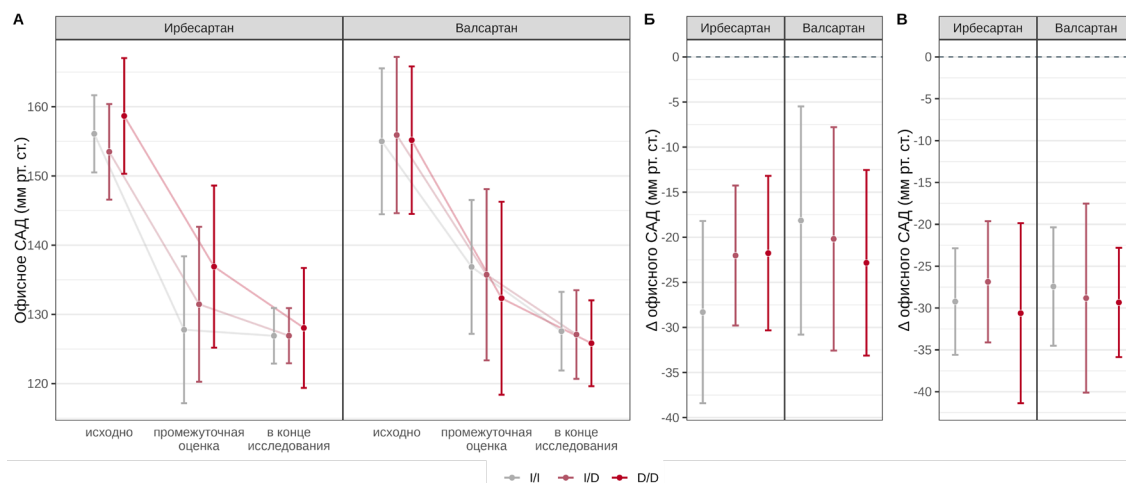


Рисунок 1 – Динамика офисного САД у пациентов с различными генотипами АСЕ

Примечание: А – динамика снижения офисного САД в течение всего периода исследования с различными генотипами АСЕ; Б – дельта значений офисного САД исходно и через 3 недели с различными генотипами АСЕ; В – дельта значений офисного САД через 3 недели – 3 месяца терапии с различными генотипами АСЕ; САД – систолическое артериальное давление.

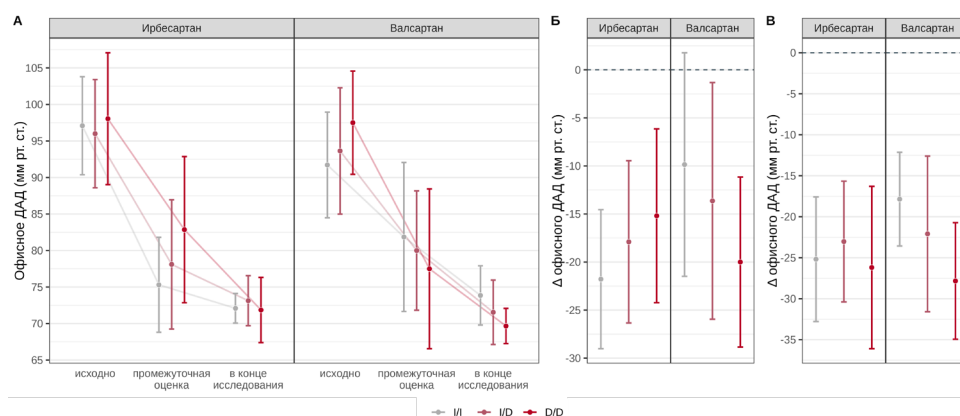


Рисунок 2 – Динамика офисного ДАД у пациентов с различными генотипами ACE

Примечание: А – динамика снижения офисного ДАД в течение всего периода исследования с различными генотипами ACE; Б – дельта значений офисного ДАД исходно и через 3 недели с различными генотипами ACE; В – дельта значений офисного ДАД через 3 недели – 3 месяца терапии с различными генотипами ACE; ДАД – диастолическое артериальное давление.

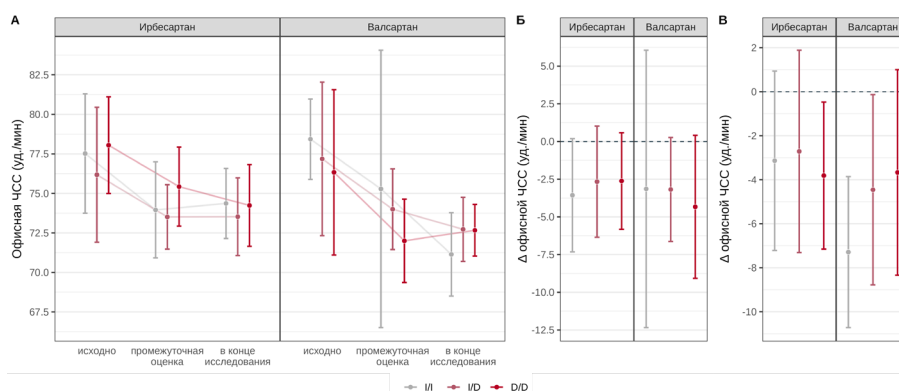


Рисунок 3 – Динамика офисной ЧСС у пациентов с различными генотипами ACE

Примечание: А – динамика снижения офисной ЧСС в течение всего периода исследования с различными генотипами ACE; Б – дельта значений офисной ЧСС исходно и через 3 недели с различными генотипами ACE; В – дельта значений офисной ЧСС через 3 недели – 3 месяца терапии с различными генотипами ACE; ЧСС – частота сердечных сокращений.

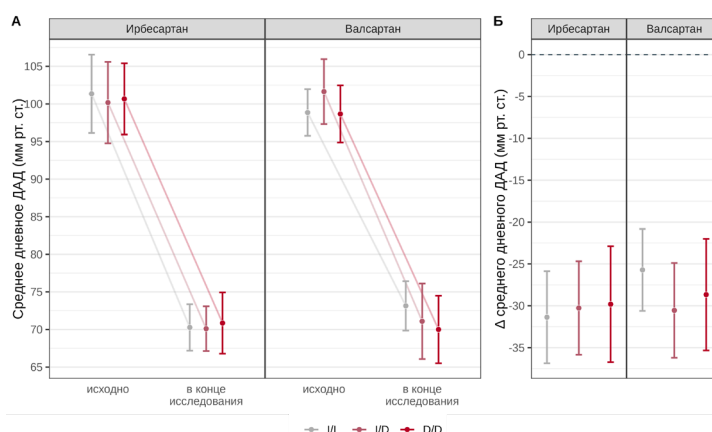


Рисунок 4 – Динамика среднего дневного ДАД у пациентов с различными генотипами ACE

Примечание: А – динамика снижения среднего дневного ДАД исходно и через 3 месяца с различными генотипами ACE; Б – дельта значений среднего дневного ДАД исходно – через 3 месяца с различными генотипами ACE; ДАД – диастолическое артериальное давление.

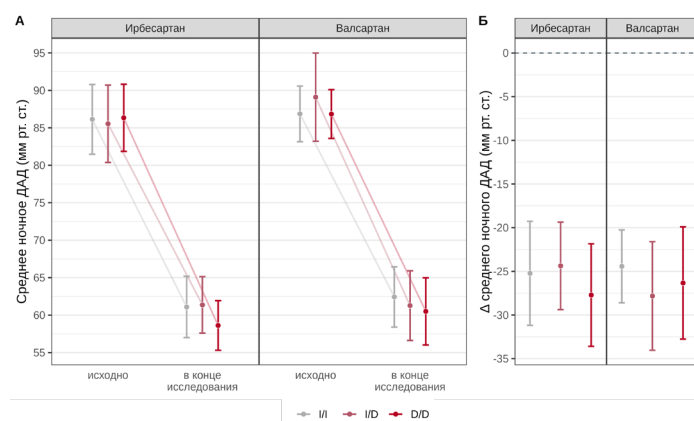


Рисунок 5 – Динамика среднего ночного ДАД у пациентов с различными генотипами ACE
 Примечание: А – динамика снижения среднего ночного ДАД исходно и через 3 месяца с различными генотипами ACE;
 Б – дельта значений среднего ночного ДАД исходно и через 3 месяца с различными генотипами ACE;
 ДАД – диастолическое артериальное давление.

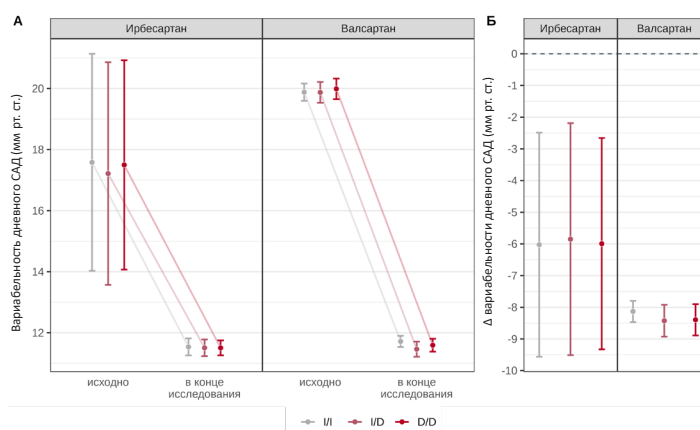


Рисунок 6 – Динамика вариабельности САД днем у пациентов с различными генотипами ACE
 Примечание: А – динамика снижения вариабельности САД днем исходно и через 3 месяца с различными генотипами ACE;
 Б – дельта значений вариабельности САД днем исходно – через 3 месяца с различными генотипами ACE;
 САД – систолическое артериальное давление.

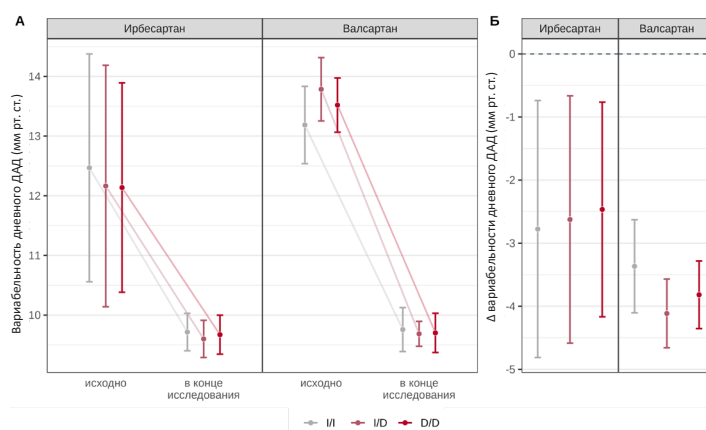


Рисунок 7 – Динамика вариабельности ДАД днем у пациентов с различными генотипами ACE
 Примечание: А – динамика снижения вариабельности ДАД днем исходно и через 3 месяца с различными генотипами ACE;
 Б – дельта значений вариабельности ДАД днем исходно и через 3 месяца с различными генотипами ACE;
 ДАД – диастолическое артериальное давление.

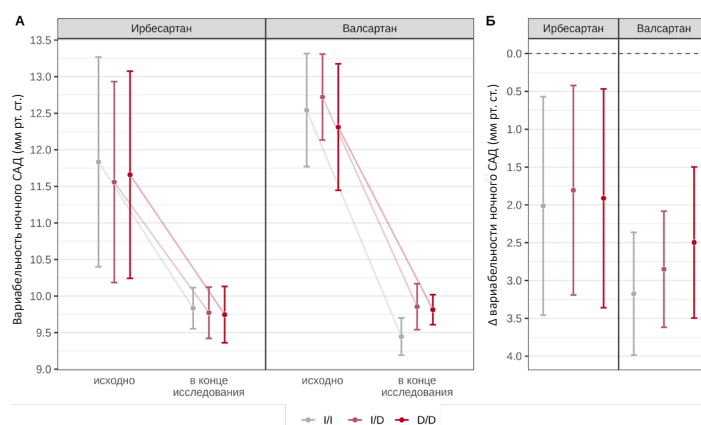


Рисунок 8 – Динамика вариабельности САД ночью у пациентов с различными генотипами ACE

Примечание: А – динамика снижения вариабельности САД ночью исходно и через 3 месяца с различными генотипами ACE;

Б – дельта значений вариабельности САД ночью исходно и через 3 месяца с различными генотипами ACE;

САД – систолическое артериальное давление.

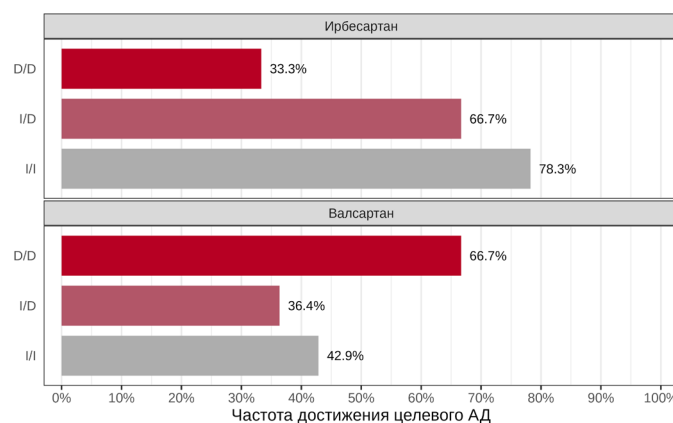


Рисунок 9 – Частота достижения целевого АД у пациентов с различными генотипами ACE через 3 недели терапии

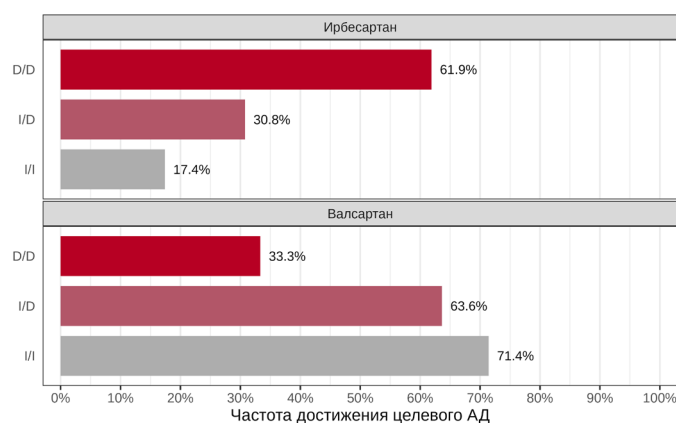


Рисунок 10 – Частота возникновения необходимости интенсификации антигипертензивной терапии у пациентов с различными генотипами ACE через 3 недели терапии

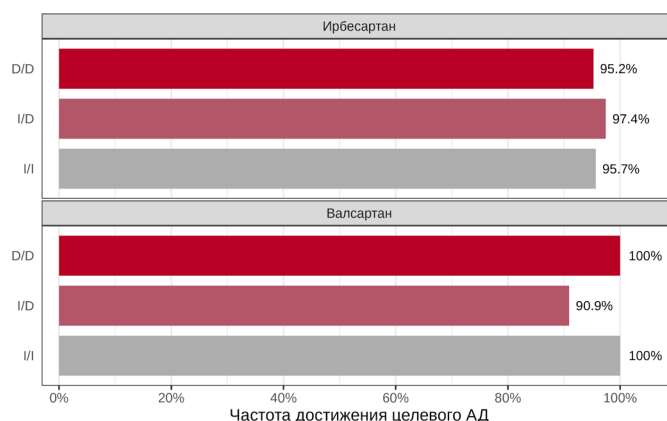


Рисунок 11 – Частота достижения целевого АД у пациентов с различными генотипами ACE через 3 месяца терапии

Статистически значимой связи генотипа ACE с изменением на фоне лечения офисной ЧСС среди пациентов, принимавших ирбесартан, как через 3 недели, так и через 3 мес терапии, не установлено ($p=0,707$ и $p=0,706$, соответственно). Среди пациентов, принимавших валсартан, также не было выявлено статистически значимой связи с генотипом через 3 недели терапии ($p=0,103$), однако, через 3 мес гомозиготы D/D, принимавшие препарат, имели менее выраженное снижение ЧСС по сравнению с гомозиготами I/I на 3,6 [95% ДИ=0,9; 6,4] уд./мин в среднем ($p=0,007$), при этом данный эффект не был ассоциирован с концентрацией валсартана ($p=0,558$) (Рис. 3).

Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана на среднюю дневную ДАД в зависимости от генотипа ACE выявлено не было ($p=0,455$). Гетерозиготы, получавшие валсартан, имели статистически значимо более выраженное снижение ДАД в среднем на 4,8 [95% ДИ=-8,1; -1,5] мм рт.ст. по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,002$), эффект не был ассоциирован с равновесной концентрацией препарата ($p=0,712$) (Рис. 4).

Была отмечена тенденция к более выраженному снижению среднего ночного ДАД у гомозигот D/D, получавших ирбесартан, по сравнению с гетерозиготами в среднем на 3,3 [95% ДИ=-6,9; 0,2] мм рт.ст. ($p=0,071$) и гетерозигот, получавших валсартан, по сравнению с гомозиготами I/I в среднем на 3,4 [95% ДИ=-6,7; 0,1] мм рт.ст. ($p=0,064$), причем указанные эффекты не были ассоциированы с концентрациями препаратов ($p=0,726$ и $p=0,58$, соответственно) (Рис. 5).

Нами не было установлено статистически значимой ассоциации вариабельности САД днем с генотипом по локусу ACE среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,842$). Гетерозиготы, получавшие валсартан, характеризовались более выраженным уменьшением вариабельности дневного САД в среднем на 0,3 [95% ДИ=-0,6; 0] мм рт.ст. по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,042$). Также отмечена

тенденция к более выраженному уменьшению данного показателя у гомозигот D/D в среднем на 0,3 [95% ДИ=-0,6; 0,1] мм рт.ст. по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,123$), данные эффекты не были ассоциированы с равновесной концентрацией валсартана ($p=0,932$) (Рис. 6).

Не было выявлено статистически значимой связи вариабельности ДАД днем с генотипом по локусу ACE среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,586$). У гомозигот D/D и гетерозигот, получавших валсартан, было отмечено статистически значимо более выраженное уменьшение вариабельности ДАД днем по сравнению с гомозиготами I/I в среднем на 0,5 [95% ДИ: -0,9; 0] мм рт.ст. ($p=0,029$) и на 0,7 [95% ДИ: -1,1; -0,4] мм рт.ст. ($p < 0,001$), соответственно, данный эффект не был ассоциирован с концентрацией валсартана ($p=0,888$) (Рис. 7).

Не было выявлено статистически значимой связи вариабельности САД ночью с генотипом по локусу ACE среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,87$). Гомозиготы D/D, получавшие валсартан, по сравнению с гомозиготами I/I имели на 0,7 [95% ДИ=0,1; 1,3] мм рт.ст. менее выраженный эффект препарата в отношении вариабельности ночного САД ($p=0,019$), при этом равновесная концентрация ирбесартана не являлась статистически значимым посредником ($p=0,89$) (Рис. 8).

Среди пациентов, принимавших ирбесартан, генотип D/D характеризовался наименьшей частотой достижения целевого АД через 3 недели терапии ($p=0,011$ и $p=0,042$ по сравнению с гомозиготами I/I и гетерозиготами соответственно) (Рис. 9) и наибольшей частотой потребности в увеличении дозы препарата ($p=0,011$ и $p=0,058$ по сравнению с гомозиготами I/I и гетерозиготами соответственно) (Рис. 10).

Среди пациентов, принимавших валсартан, генотип D/D характеризовался более высокой частотой достижения целевого АД при оценке через 3 недели терапии по сравнению гетерозиготами ($p=0,05$) и наименьшей потребностью в увеличении дозы препарата ($p=0,021$ и $p=0,05$ по сравнению с

гомозиготами I/I и гетерозиготами соответственно). Достижение целевого АД через 3 мес терапии не было статистически значимо ассоциировано с генотипом ACE при применении ирбесартана ($p=0,259$) и валсартана ($p=0,149$) (Рис. 11).

Не было выявлено статистически значимой связи частоты развития АГ с генотипом ACE среди пациентов, получавших ирбесартан ($p>0,999$) или валсартан ($p=0,149$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Расовые различия полиморфизма гена АПФ хорошо известны. Например, в США афроамериканцы имеют самую высокую частоту аллели D (89%) по сравнению с индейцами (69%) и представителями европеоидной расы (69%) [16]. В Европе население Италии, Испании и Франции, также имеет высокую частоту аллели D (82–87%) [17]. Напротив, в Азии, китайцы, корейцы, тайваньцы и японцы, имеют высокую частоту аллели I гена ACE, что выше, чем в европейских популяциях (33–51% в азиатских странах против 13–27% в европейских) [18]. По результатам нашего исследования частота носительства аллели D по I/D полиморфизму гена ACE составляет 48,3% среди пациентов с впервые выявленной АГ I–II степени в Московском регионе.

Heidari F. и соавт. [19] изучали влияние I/D полиморфизма гена АПФ на эффективность терапии эналаприлом и лизиноприлом. Так, снижение САД и ДАД у носителей генотипа D/D составило $18,5\pm 8,1$ и $15,29\pm 7,1$ мм рт.ст. у носителей генотипа I/D $4,1\pm 3,3$ и $9,1\pm 3,5$ мм рт.ст. и I/I генотипа – $3,0\pm 0,2$ и $0,11\pm 6,1$ мм рт.ст.

В исследовании Yu H. и соавт. [20] (517 пациентов, из которых D/D генотип определялся у 132 пациентов (25,5%), I/D – у 255 (49,3%), I/I – у 130 (25,2%)) не было выявлено достоверного влияния I/D полиморфизма гена АПФ на степень снижения АД на фоне терапии имидаприлом или беназеприлом.

Kurland L. и соавт. [21] в исследовании SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol, Шведское исследование влияния ирбесартана в сравнении с атенололом на гипертрофию левого желудочка), в которое были включены 86 пациентов, наоборот показали значимо более выраженное снижение ДАД у носителей генотипа I/I, при применении БРА ирбесартана по сравнению с носителями D-аллели.

Возможное влияние I/D полиморфизма гена АПФ на эффективность АП и долгосрочные исходы у пациентов с АГ изучалась Arnett D.K. и соавт. [22] в рамках известного исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial, Исследование антигипертензивных и гиполипидемических препаратов для предотвращения сердечного приступа). В дополнительной части исследования, посвященной влиянию генетики на эффективность АП (GenHAT – The Genetics of Hypertension-Associated Treatment, Генетика лечения гипертонии), приняли участие

37 939 пациентов с АГ в возрасте 55 лет и старше, рандомизированных в группы хлорталидона, амлодипина, лизиноприла и доксазозина. Генотип D/D статистически достоверно ($p<0,0001$) более часто, чем I/D и I/I генотипы наблюдался у лиц негроидной расы по сравнению с европеоидной. Через 6 мес от начала терапии достоверные результаты (более выраженное снижение АД у пациентов с генотипом D/D по сравнению с I/D и I/I) были получены только в группе доксазозина. Пациенты с генотипом I/D и I/I лучше отвечали на терапию лизиноприлом, однако эти данные не были статистически достоверными. Общая длительность наблюдения за пациентами составила от 4 до 8 лет. Оценивались следующие конечные точки: фатальный / нефатальный инфаркт миокарда, развитие ИБС, ОНМК. В исследовании продемонстрировано отсутствие статистически значимого влияния I/D полиморфизма гена АПФ на риск развития ССС на фоне терапии АП.

Parving H.H. и соавт. [23] изучали влияние I/D полиморфизма гена АПФ на эффективность терапии лозартаном и плацебо у 1435 пациентов с СД 2 типа. Оценивался риск повышения сывороточной концентрации креатинина вдвое выше исходного уровня, риск развития терминальной почечной недостаточности и летального исхода. В группе плацебо риск достижения комбинированной конечной точки был значимо выше среди пациентов с I/D и D/D генотипом, по сравнению с I/I (на 17,5 и 38,1% соответственно, $p=0,029$). По сравнению с плацебо среди пациентов, получавших лозартан, было отмечено значимое влияние генотипа на риск достижения комбинированной конечной точки, на 5,8% (95% ДИ=23,3–28,0), 17,6% (95% ДИ=3,8–29,4) и 27,9% (95% ДИ=7,0–44,1) среди пациентов с генотипами I/I, I/D и D/D соответственно.

Rohman M.S. и соавт. [24] изучали влияние I/D полиморфизма гена АПФ и T/C полиморфизма гена рецептора брадикинина B_2 на риск развития сухого кашля на фоне применения ингибиторов АПФ. В исследовании принимали участие 18 пациентов с кашлем и 67 пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, без кашля. Кроме того, авторы провели метаанализ 5 клинических исследований (267 пациентов с кашлем/346 без кашля). Как по результатам собственного исследования, так и при проведении метаанализа авторами не было выявлено достоверного влияния I/D полиморфизма гена АПФ на риск развития кашля при применении ингибиторов АПФ. Однако по результатам метаанализа T-аллель гена рецептора брадикинина B_2 была ассоциирована с 1,82 кратным увеличением риска развития сухого кашля на фоне применения ингибиторов АПФ ($p=0,031$).

В Российской Федерации I/D полиморфизм гена АПФ недостаточно изучен. Небольшое отечественное исследование, в которое были включены 35 больных (24% – D/D генотип, 55% – I/D и 10% – I/I), показало большую эффективность терапии телмисартаном, которую оценивали по влиянию на индекс массы

миокарда левого желудочка, в группе гетерозигот (I/D генотип) [25]. Реброва Т.Ю. и соавт. [26] изучали I/D полиморфизм гена АПФ у 173 больных с диагнозом ишемическая болезнь сердца, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и у 153 здоровых человек того же возраста (24,5% – генотип I/I, 53,1% – I/D и 22,4% – D/D). Мужчины, перенесшие ИМ, статистически значимо более часто имели генотип D/D по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,038$).

Таким образом, в настоящее время выполнено ограниченное количество исследований, посвященных влиянию I/D полиморфизма гена АПФ на эффективность АП, и данные этих исследований противоречивы.

Полученные нами данные свидетельствуют, что при оценке эффективности через 3 недели после назначенной антигипертензивной терапии пациенты, которые получали терапию валсартаном, носители генотипа I/I, достоверно сильнее снижали уровень офисного САД на 6,3 мм рт.ст. [95% ДИ=-11,7; -0,8] по сравнению с гетерозиготами I/D ($p=0,02$) и на 6,5 мм рт.ст. [95% ДИ=12,8; -0,3] по сравнению с гомозиготами D/D ($p=0,038$), при этом концентрация валсартана не являлась статистически значимым медиатором эффекта ($p=0,752$). При этом уровень офисного ДАД интенсивнее снижали носители D/D генотипа на 10,1 мм рт.ст. [95% ДИ=-17,7; -2,6] по сравнению с I/D генотипом ($p=0,005$) и на 6,4 мм рт.ст. [95% ДИ=-13,2; 0,5] по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,075$), при этом эффекты не были ассоциированы с концентрацией валсартана ($p=0,698$). Также через 3 мес терапии уровень офисного ДАД пациенты группы валсартана, носители генотипа D/D, показали достоверно более интенсивное снижение показателя на 10 мм рт.ст. [95% ДИ=-15,3; -4,7] по сравнению с генотипом I/I ($p<0,001$) и на 5,7 мм рт.ст. [95% ДИ=-10,6; -0,9] по сравнению с гетерозиготами I/D ($p=0,015$), а гетерозиготы I/D на 4,2 мм рт.ст. [95% ДИ=-8,8; 0,4] по сравнению с I/I генотипом ($p=0,015$). Данный эффект не был ассоциирован с концентрацией валсартана ($p=0,622$). По полученным нами данным уровень офисной ЧСС в группе валсартана на момент завершения исследования у носителей генотипа D/D достоверно менее снижался на 3,6 уд./мин [95% ДИ=0,9; 6,4] по сравнению с носителями генотипа I/I ($p=0,007$). По данным СМАД через 3 месяца терапии, пациенты, принимающие валсартан, гетерозиготы I/D достоверно больше снижали среднее ДАД дневное на 4,8 мм рт.ст. [95% ДИ=-8,1; -1,5] и намечалась тенденция к достоверному снижению среднего ДАД ночного на 3,4 мм рт.ст. [95% ДИ=-6,7; 0,1] по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,002$ и $p=0,064$ соответственно). При этом эффекты не были ассоциированы с уровнем концентрации валсартана ($p=0,712$ и $p=0,58$ соответственно). Также отмечалось достоверное влияние валсартана на показатели вариабельности АД при сравнении результатов исходного и через 3 месяца терапии СМАД. Так, у пациентов носителей

I/D генотипа достоверно больше на 0,3 мм рт.ст. [95% ДИ=-0,6; 0] снижалась вариабельность САД дневного по сравнению с носителями I/I генотипа ($p=0,042$), и была зафиксирована тенденция у носителей генотипа D/D большего снижения вариабельности САД дневного на 0,3 мм рт.ст. [95% ДИ=-0,6; 0] по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,123$). При этом концентрация валсартана не являлась статистически значимым медиатором эффекта ($p=0,932$). Пациенты, носители генотипа D/D, получавшие валсартан, достоверно больше на 0,5 мм рт.ст. [95% ДИ=-0,9; 0] снижали вариабельность ДАД дневного по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,029$), при этом гетерозиготы по I/D полиморфизму гена ACE снижали вариабельность ДАД дневного на 0,7 мм рт.ст. [95% ДИ=-1,1; -0,4] по сравнению с I/I ($p<0,001$). Эффекты не были ассоциированы с концентрацией валсартана ($p=0,888$). Вариабельность САД ночного достоверно больше снижалась на 0,7 мм [95% ДИ: 0,1; 1,3] у пациентов с генотипом D/D против носителей генотипа I/I ($p=0,019$). Эффект при этом не был ассоциирован с концентрацией препарата ($p=0,89$). Таким образом, полученное статистически значимое снижение показателей вариабельности САД дневного, ДАД дневного и САД ночного у пациентов носителей аллеля D, может свидетельствовать о более стойком эффекте антигипертензивной терапии.

При оценке эффективности через 3 недели фармакотерапии ирбесартаном пациенты носители генотипа D/D по I/D полиморфизму гена ACE достоверно меньше снижали уровень офисного ДАД на 6,6 мм рт.ст. [95% ДИ=0,6; 12,6] по сравнению с представителями генотипа I/I ($p=0,027$). При этом эффект не был ассоциирован с концентрацией ирбесартана ($p=0,174$). Также нами была определена тенденция оказания влияния генотипа по I/D полиморфизму гена ACE на уровень среднего ДАД по данным СМАД у пациентов, получающих терапию ирбесартаном. Генотип D/D был связан с большим снижением данного показателя на 3,3 мм рт.ст. [95% ДИ=-6,9; 0,2] по сравнению с I/D генотипом ($p=0,071$). Эффект не был ассоциирован с концентрацией препарата ($p=0,726$).

Ограничения исследования

Выполненное исследование посвящено влиянию на риск развития АГ и эффективность АГП отдельного полиморфизма гена-кандидата, который преобразует ангиотензин I в вазоактивный ангиотензин II и инактивирует брадикинин. Однако, на риск развития АГ и/или эффективность АГП могут также оказывать влияние полиморфизм генов, участвующих в метаболизме АГП, ответственных за определенное звено РААС, вовлеченных в патогенетические механизмы развития АГ и оказывающих влияние на фармакодинамические эффекты ЛС, модификации механических взаимодействий между ЛС и генами, а также

полиморфизм в генах, связанных с переносчиками ЛС, что требует дальнейшего изучения. Исследование ограничено размером выборки и регионом проведения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ достижения целевых цифр АД и необходимости интенсификации фармакотерапии через 3 недели терапии показал значимые результаты в зависимости от основного препарата. Так, пациенты, получающие терапию ирбесартаном, носители генотипа D/D достоверно реже достигали целевых цифр АД и им чаще требовалась интенсификация фармакотерапии по сравнению с гетерозиготами I/D ($p=0,042$ и $p=0,058$ соответственно) и гомозиготами I/I ($p=0,011$ и $p=0,011$ соответственно). В то время, как пациенты, получающие терапию валсартаном, носители генотипа D/D достоверно чаще достигали целевых цифр АД и достоверно реже требовалась интенсификация фармакотерапии, чем носителям I/D генотипа ($p=0,05$ и $p=0,05$ соответственно). При этом достижение целевых цифр АД по результатам показателей измерения офисного АД и СМАД на момент окончания исследования не было достоверно взаимосвязано с I/D полиморфизмом гена ACE. Исходя из полученных данных, при персонализации терапии

АГ пациентам Московского региона, носителям генотипа I/I по I/D полиморфизму гена ACE для более эффективного достижения целевых цифр АД можно рекомендовать в качестве стартовой терапии БРА ирбесартан в виде моно- или двухкомпонентной терапии в зависимости от степени АГ, в то время, как носителям генотипа D/D может быть рекомендован валсартан.

Более выраженное снижение показателей вариабельности вариабельности САД дневного, ДАД дневного и САД ночного у пациентов группы валсартана, носителей D-аллели может свидетельствовать о более стойком эффекте антигипертензивной терапии.

Данное исследование посвящено отдельному полиморфизму, ответственному за определенное звено РААС и оказывающее влияние на риск развития АГ и на эффективность терапии БРА, в то время как ответ на антигипертензивную терапию также зависит и от генов, которые вовлечены в патогенетические механизмы развития АГ и изменяют фармакодинамические эффекты ЛС, модифицируют механическое взаимодействие между ЛС и генами, а также от полиморфизмов в генах, связанных с переносчиками ЛС, что определяет необходимость дальнейшего изучения влияния полиморфизмов панели генов-кандидатов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Е.В. Реброва – сбор и обработка материала, проведение исследования, написание текста рукописи; Е.В. Ших – проведение исследования, редактирование текста рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Oliveira-Paula G.H., Pereira S.C., Tanus-Santos J.E., Lacchini R. Pharmacogenomics and hypertension: Current insights // *Pharmgenomics Pers Med.* – 2019. – Vol. 12. – P. 341–359. DOI: 10.2147/PGPM.S230201
- Wang Z., Hou J., Zheng H., Wang D., Tian W., Zhang D., Yan J. Genetic and phenotypic frequency distribution of ACE, ADRB1, AGTR1, CYP2C9*3, CYP2D6*10, CYP3A5*3, NPPA and factors associated with hypertension in Chinese Han hypertensive patients // *Medicine (Baltimore).* – 2023. – Vol. 102, No. 10. – Art. ID: e33206. DOI: 10.1097/MD.00000000000033206
- Rysz J., Franczyk B., Rysz-Górczyńska M., Gluba-Brzóška A. pharmacogenomics of hypertension treatment // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, No. 13. – Art. ID: 4709. DOI: 10.3390/ijms21134709.
- Luizon M.R., Pereira D.A., Sandrim V.C. Pharmacogenomics of hypertension and preeclampsia: focus on gene-gene interactions // *Front Pharmacol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. ID: 168. DOI: 10.3389/fphar.2018.00168
- Padmanabhan S., Joe B. Towards precision medicine for hypertension: A review of genomic, epigenomic, and microbiomic effects on blood pressure in experimental rat models and humans // *Physiol Rev.* – 2017. – Vol. 97, No. 4. – P. 1469–1528. DOI: 10.1152/physrev.00035.2016
- Cacabelos R., Martinez-Bouza R., Carril J.C., Fernandez-Novoa L., Lombardi V., Carrera I., Corzo L., McKay A. Genomics and pharmacogenomics of brain disorders // *Curr Pharm Biotechnol.* – 2012. – Vol. 13, No. 5. – P. 674–725. DOI: 10.2174/138920112799857576
- Torrellas C., Carril J.C., Cacabelos R. Benefits of pharmacogenetics in the management of hypertension // *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics.* – 2014. – Vol. 5. – Art. ID: 126. DOI: 10.4172/2153-0645.1000126
- Johnson J.A. Advancing management of hypertension through pharmacogenomics // *Ann Med.* – 2012. – Vol. 44 Suppl 1, No. 01. – P. S17–22. DOI: 10.3109/07853890.2011.653399
- Patel D.D., Parchwani D.N., Dikshit N., Parchwani T. Analysis of the pattern, alliance and risk of rs1799752

- (ACE I/D polymorphism) with essential hypertension // Indian J Clin Biochem. – 2022. – Vol. 37, No. 1. – P. 18–28. DOI: 10.1007/s12291-020-00927-0
10. Mocan O., Radulescu D., Buzdugan E., Cozma A., Leucuta D.C., Procopciuc L.M. Association between M235T-AGT and I/D-ACE polymorphisms and carotid atheromatosis in hypertensive patients: A cross-sectional study // In Vivo. – 2020. – Vol. 34, No. 5. – P. 2811–2819. DOI: 10.21873/invivo.12107
 11. Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Белоусова В.С., Ибрагимова С.М. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента ACE существенно увеличивает риск развития преэклампсии // Биохимия. – 2019. – Т. 84. – С. 181–186. DOI: 10.1134/S0006297919020093
 12. Павлова О.С., Огурцова С.Э., Горбат Т.В., Ливенцева М.М., Афонин В.Ю., Малюгин В.И., Мрочек А.Г. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 3. – С. 253–262. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-253-262
 13. Sabir J.S.M., Omri A.E., Ali Khan I., Banaganapalli B., Hajrah N.H., Zrelli H., Omar A.M.S., Alharbi M.G., Alhebshi A.M., Jansen R.K., Altaf A., Shaik N.A., Khan M. ACE insertion/deletion genetic polymorphism, serum ACE levels and high dietary salt intake influence the risk of obesity development among the Saudi adult population // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2019. – Vol. 20, No. 3. – Art. ID: 1470320319870945. DOI: 10.1177/1470320319870945
 14. Krishnan R., Sekar D., Karunanithy S., Subramaniam S. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population // Genes Dis. – 2016. – Vol. 3, No. 2. – P. 159–163. DOI: 10.1016/j.gendis.2016.03.001
 15. Liu M., Yi J., Tang W. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2021. – Vol. 22, No. 1. – Art. ID: 1470320321995074. DOI: 10.1177/1470320321995074
 16. Mathew J., Basheeruddin K., Prabhakar S. Differences in frequency of the deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in different ethnic groups // Angiology. – 2001. – Vol. 52, No. 6. – P. 375–379. DOI: 10.1177/000331970105200602
 17. Lee Y.J., Tsai J.C. ACE gene insertion/deletion polymorphism associated with 1998 World Health Organization definition of metabolic syndrome in Chinese type 2 diabetic patients // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25, No. 6. – P. 1002–1008. DOI: 10.2337/diacare.25.6.1002
 18. Saab Y.B., Gard P.R., Overall A.D. The geographic distribution of the ACE II genotype: a novel finding // Genet Res. – 2007. – Vol. 89, No. 4. – P. 259–267. DOI: 10.1017/S0016672307009019
 19. Heidari F., Vasudevan R., Mohd Ali S.Z., Ismail P., Etemad A., Pishva S.R., Othman F., Abu Bakar S. Association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene among Malay male hypertensive subjects in response to ACE inhibitors // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2015. – Vol. 16, No. 4. – P. 872–879. DOI: 10.1177/1470320314538878
 20. Yu H., Zhang Y., Liu G. Relationship between polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the response to angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients // Hypertens Res. – 2003. – Vol. 26, No. 11. – P. 881–886. DOI: 10.1291/hypres.26.881
 21. Kurland L., Melhus H., Karlsson J., Kahan T., Malmqvist K., Ohman K.P., Nyström F., Hägg A., Lind L.; Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) Trial. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients // J Hypertens. – 2001. – Vol. 19, No. 10. – P. 1783–1787. DOI: 10.1097/00004872-200110000-00012
 22. Arnett D.K., Davis B.R., Ford C.E., Boerwinkle E., Leidecker-Foster C., Miller M.B., Black H., Eckfeldt J.H. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study // Circulation. – 2005. – Vol. 111, No. 25. – P. 3374–3383. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.504639
 23. Parving H.H., de Zeeuw D., Cooper M.E., Remuzzi G., Liu N., Linceford J., Shahinfar S., Wong P.H., Lyle P.A., Rossing P., Brenner B.M. ACE gene polymorphism and losartan treatment in type 2 diabetic patients with nephropathy // J Am Soc Nephrol. – 2008. – Vol. 19, No. 4. – P. 771–779. DOI: 10.1681/ASN.2007050582
 24. Rohman M.S., Fajar J.K., Kuncahyo B.H., Yunita L., Sidarta E.P., Belinda Saka P.N., Heriansyah T., Widodo N. Angiotensin-converting enzyme (ACE) I/D and bradykinin B2 receptor T/C genes polymorphism in patients with ACE inhibitors-related cough // Egypt J Med Hum Gen. – 2018. – Vol. 19, No. 4. – P. 307–313. DOI: 10.1016/j.ejmhg.2018.05.006
 25. Conrady A.O., Kiselev I.O., Usachev N.I., Krutikov A.N., Yakovleva O.I., Polunicheva E.V., Ovchinnikova O.A., Panov A.V. Effect of 24-week treatment with telmisartan on myocardial structure and function: relationship to insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene // J Int Med Res. 2005. – Vol. 33, Suppl 1. – P. 30A–38A. DOI: 10.1177/14732300050330S105
 26. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Панова Н.В., Серебрякова В.Н., Комарова Е.Е., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А., Трубочева И.А. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ибс разного пола и возраста // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 10. – С. 77–81. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-77-81

АВТОРЫ

Реброва Екатерина Владиславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0002-4374-9754. E-mail: katrina1987@rambler.ru

Ших Евгения Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0001-6589-7654. E-mail: chih@mail.ru

