



2024 Том / Volume XII

№ 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



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

Корянова К.Н. кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

Ответственный секретарь: Мищенко Е.С., кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Переводчик: Давыденко Л.Г., кандидат филологических наук, доцент, г. Пятигорск, Россия

Технический редактор: Доценко М.А., г. Пятигорск, Россия

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(сокращенное наименование: ФГБОУ ВО ВОЛГГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ).

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

Адрес издательства и редакции: 357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 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 23.12.2024; выход в свет 30.12.2024

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, Россия, г. Ставрополь, ул. Серова, д. 278А

Scientific and Practical Journal

PHARMACY & PHARMACOLOGY

(ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ)

Frequency of 6 issues per year

Volume XII, Issue 6, 2024

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

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

Editorial Board

Vladimir A. Kurkin Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Samara, Russia

Ifrat N. Zilfikarov Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor of RAS, Moscow, Russia

Elena I. Sakanyan Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Moscow, Russia

Iwona Wawer PhD, Professor, Warsaw (Poland)

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

Igor A. Narkevich Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Saint-Petersburg, Russia

Svetlana N. Egorova Doctor of Sciences (Pharmacy), Professor, Kasan, Russia

Somasundaram Subramanian MD, Russia/India

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

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

Technical editor: Marina A. Dotsenko, Pyatigorsk, Russia

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

Publisher and 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, 2024

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2024

© Authors, 2024

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLE

- О.И. Бутранова, А.А. Горбачева, С.К. Зырянов, О.Г. Ни*
Микробиологический пейзаж и параметры
антибиотикорезистентности возбудителей
у пациентов отделений реанимации
и интенсивной терапии новорожденных378
- О.А. Пученкова, О.В. Щеблыкина, Д.А. Костина,
А.А. Болгов, П.Р. Лебедев, В.В. Молчанов, Т.Г. Покровская,
М.В. Корокин, Е.А. Никифоров, Н.Ф. Васькина, Т.А. Идрисов,
Т.Д. Мосеев, В.В. Мелехин, М.В. Вараксин, В.Н. Чарушин,
О.Н. Чупахин*
Исследование острой токсичности, эндотелио-
и кардиопротективных свойств фенольных
и тиофенольных производных 2H-имидазолов394
- В.Д. Маслова, В.А. Куркин, В.М. Рыжов, А.В. Лямин,
О.В. Кондратенко, Н.Н. Бакова, Е.Ю. Бакова*
Антимикробная активность водно-спиртовых
извлечений из листьев мирта обыкновенного
в отношении штаммов, выделенных от пациентов
с муковисцидозом410
- А.Т. Лейнсоо, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев,
С.Н. Тучкова, А.В. Крюков, С.Н. Маммаев, Ж.А. Созаева,
М.С.-Х. Созаева, К.А. Акмалова, Л.З. Болиева,
А.И. Добросельская, М.Л. Максимов, К.Б. Мирзаев,
Д.А. Сычев*
Распространённость полиморфизмов генов *АОХ1*
и *СУР1А2*, ассоциированных с ответом на терапию
фавипиравиром при новой коронавирусной
инфекции COVID-19,
среди этнических групп Северного Кавказа420
- О.И. Butranova, A.A. Gorbacheva, S.K. Zyryanov, O.G. Ni*
Microbiological landscape and parameters
of antibiotic resistance
of pathogens in patients
of neonatal intensive care units378
- O.A. Puchenkova, O.V. Shheblykina, D.A. Kostina,
A.A. Bolgov, P.R. Lebedev, V.V. Molchanov, T.G. Pokrovskaya,
M.V. Korokin, E.A. Nikiforov, N.F. Vaskina, T.A. Idrisov,
T.D. Moseev, V.V. Melekhin, M.V. Varaksin, V.N. Charushin,
O.N. Chupakhin*
Study of acute toxicity, endothelial
and cardioprotective properties of phenolic
and thiophenolic of 2H-imidazoles394
- V.D. Maslova, V.A. Kurkin, V.M. Ryzhov, A.V. Lyamin,
O.V. Kondratenko, N.N. Bakova, E.Yu. Bakova*
Antimicrobial activity of aqueous-alcoholic
extracts from myrtle leaves
in relation to strains isolated
from patients with cystic fibrosis410
- A.T. Leinsoo, N.P. Denisenko, Sh.P. Abdullaev,
S.N. Tuchkova, A.V. Kryukov, S.N. Mammaev, Zh.A. Sozaeva,
M.S.-Kh. Sozaeva, K.A. Akmalova, L.Z. Bolieva,
A.I. Dobroselskaya, M.L. Maksimov, K.B. Mirzaev,
D.A. Sychev*
Prevalence of *АОХ1* and *СУР1А2* gene
polymorphisms associated with response
to favipiravir therapy in novel coronavirus infection
COVID-19 among ethnic groups
of the North Caucasus420

ОБЗОРЫ / REVIEWS

- Д.В. Куркин, Н.А. Осадченко, А.Р. Макарова, Д.А. Галкина,
Д.А. Бакулин, О.В. Шаталова, А.В. Стрыгин, В.И. Петров,
О.В. Маринчева, Ю.В. Горбунова, Ю.А. Колосов,
А.В. Заборовский, Д.В. Юнина, К.Н. Корянова,
Е.И. Морковин, М.А. Джавахян, В.И. Зверева, Р.В. Драй,
И.Е. Макаренко, А.С. Шуваева*
Оригинальные лекарственные препараты,
одобренные Food and Drug Administration
(Center for Drug Evaluation and Research) в 2024 году431
- D.V. Kurkin, N.A. Osadchenko, A.R. Makarova, D.A. Galkina,
D.A. Bakulin, O.V. Shatalova, A.V. Strygin, V.I. Petrov,
O.V. Marincheva, Yu.V. Gorbunova, Yu.A. Kolosov,
A.V. Zaborovsky, D.V. Yunina, K.N. Koryanova,
E.I. Morkovin, M.A. Dzhavakhyan, V.I. Zvereva, R.V. Dray,
I.E. Makarenko, A.S. Shuvaeva*
Original drugs approved by the Food
and Drug Administration (Center for Drug Evaluation
and Research) in 2024431

УДК 615.015.8



Микробиологический пейзаж и параметры антибиотикорезистентности возбудителей у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных

О.И. Бутранова¹, А.А. Горбачева^{1,2}, С.К. Зырянов^{1,3}, О.Г. Ни²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 108814, г. Москва, ул. Сосенский Стан, д. 8/3

³ Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 127015, г. Москва, ул. Писцовая, д. 10

E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Получена 26.11.2024

После рецензирования 20.12.2024

Принята к печати 30.12.2024

Неонатальные инфекции остаются одной из значимых причин младенческой смертности в мире. Изменение спектра возбудителей, а также их чувствительности к основным антибактериальным препаратам (АБП) является динамически протекающим процессом, характеризующимся постепенным ростом удельного веса наиболее опасных возбудителей, в частности, относящихся к группе ESKAPE-патогенов. Изучение структуры патогенов и параметров их антибиотикорезистентности является основным инструментом повышения эффективности антибиотикотерапии.

Цель. Проанализировать структуру возбудителей нозокомиальных инфекций пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) новорожденных и оценка параметров их антибиотикорезистентности.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование данных за период с 1 мая 2022 по 1 мая 2024 г. лабораторной информационной системы ЛИС-Алиса ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ и медицинской документации пациентов с выявленным ростом микроорганизмов (МО) в бактериологических посевах.

Результаты. Общее число посевов составило 5179. Рост МО отмечен в 39,3% (n=2036) — были получены от 734 пациентов, из них 87,1% — недоношенные). Грамположительная микрофлора обнаружена в 59,6%. Топ-5 идентифицированных МО составили: *S. epidermidis* (n=386 — 19%), *S. haemolyticus* (n=264 — 13%), *S. aureus* (n=218 — 10,7%), *K. pneumoniae* (n=210 — 10,3%) и *E. coli* (n=188 — 9,2%). Доля МО, относящихся к группе ESKAPE, составила 28,6% (*S. aureus* — 10,7%; *K. pneumoniae* — 10,3%; *Enterobacter spp.* — 3,6%; *P. aeruginosa* — 2,3%; *A. baumannii* — 1,1%; *E. faecium* — 0,5%). Среди *Staphylococcus spp.* — 71,2% были резистентны к оксациллину, 53,9% — к гентамицину. При этом 100% чувствительности ни к одному из протестированных АБП выявлено не было. Максимально высокие показатели резистентности к оксациллину имели *S. epidermidis* (93,8%) и *S. haemolyticus* (86,7%). Также 17% штаммов *S. aureus* были резистентны к оксациллину. Среди *K. pneumoniae* 48,8% были резистентны к цефтазидиму и 100% — к ампициллину; *E. coli* 28,2% штаммов были резистентны к цефтазидиму, 64,9% — к ампициллину, 28,2% — к сульфаметоксазолу / триметоприму.

Выводы. Установлена высокая частота выделения патогенов (с преобладанием грамположительной микрофлоры) у новорожденных, госпитализированных в ОРИТ (средний гестационный возраст <35 нед.). Результаты демонстрируют тревожные тенденции в отношении параметров резистентности МО и свидетельствуют о необходимости динамического мониторинга чувствительности возбудителей к основным АБП, применяющимся в ОРИТ.

Ключевые слова: возбудители инфекции новорожденных; антибиотикорезистентность; неонатальный сепсис; группа ESKAPE; стафилококки; клебсиеллы; кишечная палочка

Список сокращений: АБП — антибактериальные препараты; БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж; ДИ — доверительный интервал; КНС — коагулазонегативные стафилококки; ЛИС — лабораторно-информационная система; МО — микроорганизмы; НС — неонатальный сепсис; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ОШ — отношение шансов; ЭДТА — эндотрахеальный аспират; MALDI-TOF — матрично-активированная лазерная десорбция / ионизация.

Для цитирования: О.И. Бутранова, А.А. Горбачева, С.К. Зырянов, О.Г. Ни. Микробиологический пейзаж и параметры антибиотикорезистентности возбудителей у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных. *Фармация и фармакология*. 2024;12(6):378-393. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-378-393

© О.И. Бутранова, А.А. Горбачева, С.К. Зырянов, О.Г. Ни, 2024

For citation: O.I. Butranova, A.A. Gorbacheva, S.K. Zyryanov, O.G. Ni. Microbiological landscape and parameters of antibiotic resistance of pathogens in patients of neonatal intensive care units. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(6):378-393. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-378-393

Microbiological landscape and parameters of antibiotic resistance of pathogens in patients of neonatal intensive care units

O.I. Butranova¹, A.A. Gorbacheva^{1,2}, S.K. Zyryanov^{1,3}, O.G. Ni²

¹ Peoples' Friendship University (RUDN University),

6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, Russia, 117198

² Kommunarka Center,

8/3 Sosenskiy Stan Str., Moscow, Russia, 108814

³ City Clinical Hospital No. 24,

10 Pistovaya Str., Moscow, Russia, 127015

E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Received 26 Nov 2024

After peer review 20 Dec 2024

Accepted 30 Dec 2024

Neonatal infections remain one of the significant causes of infant mortality in the world. The change in the spectrum of pathogens, as well as their sensitivity to the main antibacterial drugs (ABDs), is a dynamically occurring process, characterized by a gradual increase in the proportion of the most dangerous pathogens, in particular, those belonging to the ESKAPE pathogen group. The study of the structure of pathogens and the parameters of their antibiotic resistance is the main tool for increasing the effectiveness of antibiotic therapy.

The aim. To analyze the structure of pathogens of nosocomial infections in patients of neonatal intensive care units (NICU) and assess the parameters of their antibiotic resistance.

Materials and methods. A retrospective epidemiological study of data from May 1, 2022 to May 1, 2024 of the laboratory information system LIS-Alice of the Kommunarka Center (Moscow, Russia) and medical documentation of patients with identified growth of microorganisms (MOs) in bacteriological cultures was carried out.

Results. The total number of crops was 5179, MOs growth was noted in 39.3% ($n=2036$) obtained from 734 patients, of which 87.1% were premature. Gram-positive pathogens were found in 59.6%. The top 5 identified MOs were: *S. epidermidis* ($n=386$ — 19%), *S. haemolyticus* ($n=264$ — 13%), *S. aureus* ($n=218$ — 10.7%), *K. pneumoniae* ($n=210$ — 10.3%) and *E. coli* ($n=188$ — 9.2%). The proportion of MOs belonging to the ESKAPE group was 28.6% (*S. aureus* — 10.7%; *K. pneumoniae* — 10.3%; *Enterobacter spp.* — 3.6%; *P. aeruginosa* — 2.3%; *A. baumannii* — 1.1%; *E. faecium* — 0.5%). Among *Staphylococcus spp.* — 71.2% were resistant to oxacillin, 53.9% — to gentamicin. At the same time, 100% sensitivity to any of the tested ABDs was not detected. The highest rates of resistance to oxacillin were observed in *S. epidermidis* (93.8%) and *S. haemolyticus* (86.7%). Also, 17% of *S. aureus* strains were resistant to oxacillin. Among *K. pneumoniae* 48.8% were resistant to ceftazidime and 100% to ampicillin; *E. coli* 28.2% of strains were resistant to ceftazidime, 64.9% to ampicillin, 28.2% to sulfamethoxazole trimethoprim.

Conclusion. We found a high frequency of pathogen isolation (with a predominance of gram-positive pathogens) in newborns hospitalized in the ICU (mean gestational age <35 weeks). The results demonstrate alarming trends in relation to MOs resistance parameters and indicate the need for dynamic monitoring of the sensitivity of pathogens to the main ABDs used in the ICU.

Keywords: pathogens of neonatal infection; antibiotic resistance; neonatal sepsis; ESKAPE group; *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*

Abbreviations: ABDs — antibacterial drugs; BAL — bronchoalveolar lavage; CI — confidence interval; CoNS — coagulase-negative staphylococci; LIS — laboratory information system; MOs — microorganisms; NS — neonatal sepsis; ICU — intensive care unit; OR — odds ratio; EDA — endotracheal aspirate; MALDI-TOF - matrix-assisted laser desorption / ionization.

ВВЕДЕНИЕ

Новорождённые представляют собой особую категорию пациентов, чьи особенности физиологии и специфика течения патологических процессов обуславливают высокие риски инфицирования разнообразными патогенами, прежде всего, бактериальными. В свою очередь, неонатальные инфекции имеют значимое отрицательное прогностическое значение как в близкой перспективе (продолжение госпитализации, развитие сепсиса, летальный исход) [1–4], так и в отдалённой. Опубликованные данные свидетельствуют о высоком риске повреждения центральной нервной системы у новорождённых с тяжёлыми инфекциями в первые дни после рождения, что

приводит к нарушениям дальнейшего развития [5]. Исследования продемонстрировали снижение когнитивных и моторных функций, а также слуха у детей, перенесших неонатальные инфекции [6]. Установлено, что неонатальный сепсис (НС) является фактором риска развития тяжёлых функциональных (вплоть до инвалидности) нарушений у детей в возрасте 24 мес. (ОШ=3,68, 95% ДИ: от 1,2 до 11,2, $p=0,021$) [7].

НС встречается значительно чаще при наличии инфекции у матери, при выполнении инвазивных процедур, преждевременном разрыве плодных оболочек [8–10]. Отдельного внимания заслуживают характеристики новорождённого, прежде всего, гестационный возраст и вес. Метаанализ 15

исследований определил, что отношение рисков развития НС при гестационном возрасте менее 37 нед. составляет 2,05 (95% ДИ: от 1,40 до 2,99), при преждевременном разрыве плодных оболочек — 11,14 (95% ДИ: от 5,54 до 22,38) [11]. Еще один метаанализ определил наличие достоверной связи между развитием НС и низкой массой тела при рождении (ОШ=1,42, 95% ДИ: от 1,07 до 1,88) [12]. В ретроспективном анализе медицинской документации новорождённых низкая масса тела и малый гестационный возраст были определены в качестве независимых факторов риска тяжёлых нозокомиальных инфекций [13].

С точки зрения оценки роли возбудителей необходимо отметить роль колонизации беременных различными микроорганизмами (МО). Так, в работе Оленева А.С. и соавт. (2022) была продемонстрирована широкая распространённость колонизации стрептококком группы В и ее значимые отрицательные последствия для новорождённых [14]. Опубликованные данные установили связь между инфицированием определенными возбудителями и повышенным риском развития НС [15]. Бактериальные возбудители, ассоциированные с ранним НС, включают, прежде всего, стрептококков группы В, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* и *Haemophilus influenzae* [15–17]. Связь с развитием позднего НС была продемонстрирована для коагулазонегативных стафилококков (КНС), *Staphylococcus aureus*, вышеупомянутых грамотрицательных возбудителей, а также *Enterobacter spp.* [15, 18].

Микробиологический мониторинг новорождённых, относящихся к группе риска развития инфекций (недоношенные новорождённые с низкой массой тела), является актуальным инструментом снижения младенческой смертности [19]. Опубликованы данные, указывающие на то, что в мире ежедневно погибает около 67 тыс. новорождённых, при этом значимую роль играют неонатальные инфекции [20]. По данным, собранным в рамках функционирования программы CHAMPS (Child Health and Mortality Prevention Surveillance)¹ — наиболее распространённой причиной летальных исходов у новорождённых являлись инфекции (40%). Второе место было определено для недоношенности (32%) и третье — для респираторного дистресс-синдрома (28%) [21]. Своевременное выявление возбудителей и изучение параметров их антибиотикорезистентности — важное условие эффективности антибиотикотерапии и, соответственно, положительного клинического исхода.

ЦЕЛЬ. Проанализировать структуру возбудителей нозокомиальных инфекций у пациентов отделений реанимации и интенсивной

терапии новорождённых, а также оценить параметры их антибиотикорезистентности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование данных лабораторной информационной системы ЛИС-Алиса (ключевые слова поиска: «ОРИТн1», «ОРИТн2», общее число выявленных посевов — 5179) ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ (Москва, Россия), а также историй болезней пациентов, у которых отмечался рост МО в бактериологических посевах ($n=734$). Исследуемый период составил с 1 мая 2022 по 1 мая 2024 гг.

ОРИТн1 — отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых первого этапа выхаживания. Критерии поступления: новорождённые с очень низкой (<2,5 кг) и экстремально низкой массой тела (<1 кг), малым гестационным возрастом, находящиеся в критическом состоянии в неонатальном периоде, в особенности с острой дыхательной недостаточностью.

ОРИТн2 — отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых второго этапа выхаживания. Критерии поступления: пациенты после стабилизации состояния в ОРИТн1 (требующие нахождения в отделении реанимации свыше 7 сут), поступающие для дальнейшего выхаживания, а также пациенты, переведённые из отделения патологии новорождённых в связи с ухудшением состояния (развитие дыхательной недостаточности, сердечной недостаточности, требующей вазопрессорной поддержки, состояния после оперативных вмешательств).

Методология исследования

В качестве источника данных о посевах пациентов и выявленных параметрах антибиотикорезистентности использовали ЛИС-Алиса (локус забора материала, наличие роста, возбудитель, данные о его чувствительности / резистентности к антибактериальным препаратам — АБП). В качестве источника демографических, антропометрических и клинических данных использовали истории болезни пациентов (пол, возраст, масса тела, балл по шкале Апгар при рождении). Забор посевов осуществлялся врачами в рамках стандартного ведения пациентов (при поступлении в ОРИТ с целью проведения микробиологического мониторинга, а также при признаках инфекции). Для идентификации МО в микробиологической лаборатории использовался метод MALDI-TOF масс-спектрометрии (матрично-активированная лазерная десорбция / ионизация). Чувствительность к АБП определялась автоматизированным диско-диффузионным методом.

¹ Child Health and Mortality Prevention Surveillance. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://champshealth.org/>

Этическая экспертиза

Исследование получило одобрение Локальных этических комитетов при Медицинском институте федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (выписка из протокола № 24 от 18.01.2024) и государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», (выписка из протокола № 2 от 13.02.2024).

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019. Для всех анализируемых показателей использовалась описательная статистика (определяли среднее и стандартное отклонение $[M \pm SD]$, минимальные (min) и максимальные (max) значения, медиану (Me), межквартильный размах [IQR]). Качественные переменные описывались с использованием абсолютных (n) и относительных (%) значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее число посевов, идентифицированных за исследуемый период времени (2 года), составило 5179. Из них рост МО отмечался в 39,3% ($n=2036$). Один вид МО был обнаружен в 74,3% посевов ($n=545$); 2 и более МО — в 25,7% ($n=189$).

Общее число пациентов, от которых были получены посевы, которые впоследствии показали рост МО, составило 734: жен. — 489 (66,6%), муж. — 245 (33,4%). Из них 87,1% были недоношенные дети ($n=639$). Средний балл по шкале Апгар на 1 мин. составил $4,9 \pm 2,2$ (min=1, max=8, Me=5, IQR=1,9); на 5 мин. — $6,0 \pm 1,6$ (min=3, max=9, Me=6).

Средний гестационный возраст общей популяции новорождённых по данным медицинской документации составил $34,6 \pm 4,8$ нед. Средняя масса тела при рождении — $2970,7 \pm 1271,9$ г. Экстремально низкая масса тела при рождении (<1000 г) была отмечена у 104 (14,2%), очень низкая (1000–1499 г) — у 196 (26,7%), низкая (1500–2499 г) — у 155 (21,1%), нормальная (>2500 г) — у 279 (38%) пациентов.

Характеристики пациентов в зависимости от госпитализации в ОРИТн1 и ОРИТн2 представлены в таблице 1.

Средняя длительность госпитализации на момент обнаружения МО составила $12,6 \pm 12,4$ дня (min=0, max=97,3, Me=6, IQR=17,1).

В общей структуре посевов (как с ростом, так и без) анализ локусов забора биоматериалов обнаружил доминирование образцов из зева — 2669 (51,5%) образцов, из них с ростом — 1434 (53,7%).

Далее следовали кровь — 1431 (27,6%) образцов, из них с ростом — 170 (11,8%) и эндотрахеальный аспират (ЭДТА) — 451 (8,7%) образцов, из них с ростом — 180 (39,9%). Среди посевов с установленным ростом также лидировал мазок из зева — 1334 (65,5%) образцов. Второе место было определено для ректального мазка — 212 (10,4%) образцов, третье — для ЭДТА (181, 8,9%). Вклад каждого локуса в структуру посевов представлен в таблице 2.

Следующий этап анализа был посвящён оценке доли грамположительных и грамотрицательных МО в общей структуре. Грамположительная микрофлора была обнаружена в 59,6% (1213) посевов, грамотрицательная — в 40,4% (823). Доля выявленных грамположительных и грамотрицательных МО в зависимости от локуса забора биоматериала представлена на рисунке 1.

Нами было обнаружено преобладание грамположительных МО в крови (143, 89,4%) и мазке из зева (821, 61,5%), в то время как грамотрицательные МО доминировали в ЭДТА (105, 58,0%) и ректальном мазке (118, 55,7%).

В общей структуре МО абсолютное большинство принадлежало *Staphylococcus spp.* (46,2%), второе место принадлежало *Klebsiella spp.* (15,32%). Установленные в результате анализа основные группы МО представлены на рисунке 2.

При исследовании спектра МО, выделенных из различных локусов, было обнаружено, что для мазков из зева и образцов крови на первом месте среди всех возбудителей находились штаммы *S. epidermidis*, в то время как в ректальном мазке и ЭДТА лидеры были представлены *K. pneumoniae*. Обращает на себя внимание тот факт, что в образцах ЭДТА второе место по частоте определения принадлежало достаточно редко встречающемуся возбудителю — *Stenotrophomonas maltophilia* — в то время как первое место разделили *K. pneumoniae* и *S. epidermidis* (по 13,8% каждый). Детальная картина представлена на рисунке 3.

Анализ возбудителей позволил выявить большой удельный вес представителей группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*). Доля посевов, включающих возбудителей данной группы, составила 28,6% (582). Структура МО группы ESKAPE, выявленных в нашем исследовании, представлена на рисунке 4.

Определение частоты встречаемости каждого возбудителя в общей структуре посевов позволило определить топ-5 МО, идентифицированных у новорождённых в ОРИТ. Они включали — *S. epidermidis* (386; 19%), *S. haemolyticus* (264; 13%), *S. aureus* (218; 10,7%), *K. pneumoniae* (210; 10,3%) и *E. coli* (188; 9,2%).

Детальная структура МО, выявленных в образцах из различных локусов, представлена ниже. В образках мазков из зева лидировали стафилококки (48,9%), информация о доле прочих возбудителей, выявленных из данного локуса, представлена в таблице 3.

В образцах ректальных мазков в общей структуре МО доминировала грамотрицательная микрофлора. Тем не менее, оценивая вклад конкретных МО, мы определили, что первое место принадлежало стафилококкам (31,6%). Клебсиеллы занимали второе место (29,2%). Общая структура возбудителей, выявленных в ректальных мазках, представлена в таблице 4.

В общей структуре возбудителей, выявленных в образцах ЭДТА, также лидировали *Staphylococcus spp.* (26,0%) и *Klebsiella spp.* (20,4%). Общая структура возбудителей, выявленных в ЭДТА, представлена в таблице 5.

В образцах крови было обнаружено доминирование грамположительных МО, при этом доля стафилококков в общей структуре составила 73,8%. Детальные данные о структуре возбудителей, выявленных в крови, представлены в таблице 6.

Следующий этап нашей работы был посвящён оценке чувствительности выявленных МО к АБП. Так как среди грамположительных МО основными являлись стафилококки, энтерококки, стрептококки и коринебактерии, мы представляем результаты объединённого анализа чувствительности к АБП для данных групп возбудителей (табл. 7). Наиболее значимые результаты включали обнаружение резистентности стафилококков — 71,2% всех штаммов были резистентны к оксациллину и более половины штаммов — к гентамицину (53,9%).

Результаты объединённого анализа чувствительности к АБП основных грамотрицательных МО представлены в таблице 8. Они продемонстрировали большой условный средний уровень антибиотикорезистентности в сравнении с грамположительными возбудителями. Среди *Klebsiella spp.* 88,9% штаммов были резистентны к ампициллину, более трети — к цефалоспориному третьего поколения — цефтазидиму (34,7%). Указанные АБП также представляют интерес с точки зрения резистентности *E. coli*: к первому было резистентно 64,9%, ко второму — 28,2% штаммов. Для *Acinetobacter spp.* и *Enterobacter spp.* нами не было выявлено значимых изменений чувствительности к АБП. Для *P. aeruginosa* анализ установил тенденции к росту резистентности по отношению ко всем протестированным АБП.

Лидерами в структуре выделенных МО являлись *S. epidermidis* и *S. haemoliticus*. Изучение параметров их чувствительности к АБП обнаружило значительную долю оксациллин-резистентных штаммов (93,8 и 86,7%, соответственно) и гентамицин-резистентных

штаммов (70,2 и 80,2% соответственно). Подробные данные представлены в таблице 9.

Среди выявленных нами возбудителей почти треть относилась к группе ESKAPE. Данные МО вызывают, как правило, тяжёлое течение инфекционных процессов и их присутствие обычно сопровождается высоким уровнем антибиотикорезистентности. В связи с этим мы провели отдельный анализ параметров чувствительности *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter spp.*, результаты приведены в таблице 10 (для грамположительных представителей) и таблице 11 (для грамотрицательных представителей).

С учётом того, что возбудители, принадлежащие к группе ESKAPE, определялись в различных локусах, что подразумевает различную локализацию инфекционного процесса, а также может указывать на степень его генерализации, далее мы провели сравнительный анализ антибиотикорезистентности отдельных МО данной группы в зависимости от источника забора биоматериала (в анализ не включали *A. baumannii*, так как для него не было выявлено значимых изменений чувствительности в общей структуре). Результаты обнаружили наибольшие показатели резистентности грамположительных МО в образцах ЭДТА. Штаммы *K. pneumoniae* обнаружили достаточно высокую резистентность к цефтазидиму во всех образцах, к ампициллину — 100% резистентность. Наиболее резистентные штаммы *P. aeruginosa* были выделены прежде всего из образцов, полученных из ректальных мазков. Детальная информация представлена на рисунках 5–8.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно нашим результатам, популяция пациентов, госпитализированных в ОРИТ, была представлена преимущественно недоношенными новорождёнными (87,1%) с низкой массой тела (масса тела ≤ 2499 г была выявлена у 62%). Соответственно, большинство пациентов относилось к группе риска инфицирования бактериальными патогенами. В целом, опубликованные данные свидетельствуют о достаточно высокой частоте развития нозокомиальных инфекций у недоношенных детей (гестационный возраст < 32 нед., с массой тела при рождении < 1500 г) — от 5,6 до 34,4% в течение первых 120 дней жизни [22]. Локализация и тип инфекций вариабельны, но наиболее распространёнными в мировой практике ведения новорождённых являются инфекции кровотока (частота от 5,6 на 1000 дней применения центрального венозного катетера и до 7,3 на 1000 дней применения умбиликального катетера) [23], и вентилятор-ассоциированная пневмония (частота 7,8 на 1000 дней применения искусственной вентиляции лёгких [24].

Таблица 1 – Характеристики пациентов (n=734)

Параметр	ОРИТn1 (n=311)	ОРИТn2 (n=423)
Возраст на момент госпитализации, нед.		
M±SD	33,8±4,5*	36,7±5,1**
min	20,4	27,0
max	41,6	54,3
Me [IQR]	35,0 (9,3)	35,5 (7,9)
Масса тела на момент госпитализации, г		
M±SD	2185,2±1022,8	2269,0±926,8
min	360,0	661,0
max	3940,0	4125,0
Me [IQR]	2074,5 (1943,5)	2117,5 (1982,5)

Примечание: * гестационный возраст; ** постконцептуальный возраст.
 ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 2 – Вклад локуса в структуру посевов

Локус	Все посевы		Посевы с выявленным ростом	
	n (всего 5179)	%	n (всего 2036)	%
Зев	2669	51,5	1334	65,5
Прямая кишка	362	7,0	212	10,4
Эндотрахеальный аспират	451	8,8	181	8,9
Кровь	1431	27,6	160	7,9
Моча	137	2,6	97	4,8
Катетер сосудистый	94	1,8	24	1,2
Кожа	25	0,5	20	1,0
Другое (ликвор, БАЛ, содержимое желудка, отделяемое с конъюнктивы)	10	0,2	8	0,4

Примечание: БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж.

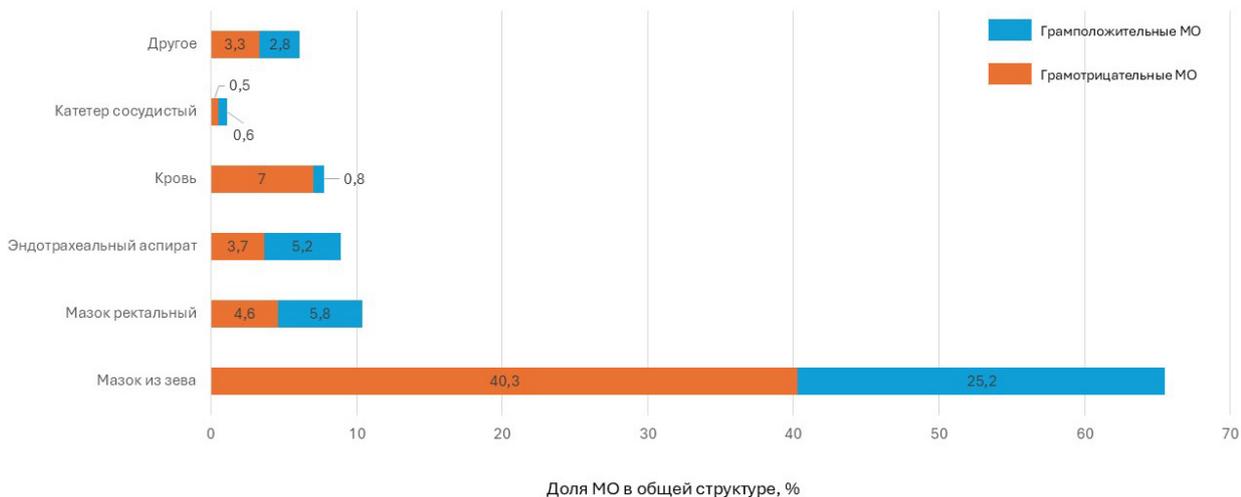


Рисунок 1 – Доля выявленных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов в зависимости от локуса забора биоматериала.

Примечание: МО — микроорганизмы.

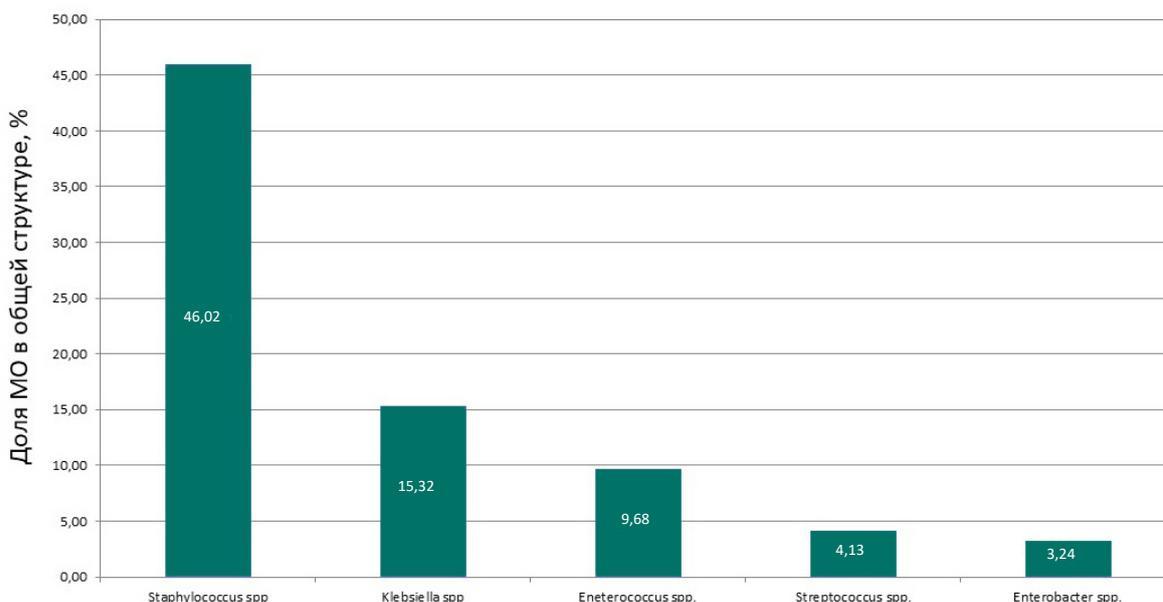


Рисунок 2 – Основные группы микроорганизмов, выявленные при анализе посевов новорождённых в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Примечание: МО — микроорганизмы.

Таблица 3 – Структура возбудителей, выявленных в мазках из зева

Мазок из зева	n (всего 1334)	%
Грамположительные МО	821	61,5
<i>Staphylococcus spp.</i> :	652	48,9
• <i>S. epidermidis</i>	250	18,7
• <i>S. haemoliticus</i>	205	15,4
• <i>S. aureus</i>	162	12,1
• <i>S. hominis</i>	26	1,9
• <i>S. lugdunensis</i>	8	0,6
• <i>S. capitis</i>	1	0,1
<i>Enterococcus spp.</i> :	102	7,6
• <i>E. faecalis</i>	97	7,3
• <i>E. faecium</i>	5	0,4
<i>Streptococcus spp.</i> :	54	4,0
• <i>S. agalactiae</i>	49	3,7
• <i>S. anginosus</i>	8	0,6
<i>Corynebacterium spp.</i>	10	0,7
<i>Listeria monocytogenes</i>	3	0,2
Грамотрицательные МО	513	38,5
<i>Klebsiella spp.</i> :	189	14,2
• <i>K. pneumoniae</i>	128	9,6
• <i>K. oxytoca</i>	42	3,1
• <i>K. variicola</i>	1	0,1
• <i>K. aerogenes</i>	18	1,3
<i>E. coli</i>	167	12,5
<i>Enterobacter spp.</i>	49	3,7
<i>Acinetobacter spp.</i> :	33	2,5
• <i>A. baumannii</i>	18	1,3
• <i>A. albensis</i>	1	0,1
• <i>A. pittii</i>	6	0,4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	24	1,8
<i>P. aeruginosa</i>	20	1,5
<i>Citrobacter spp.</i>	20	1,5
<i>H. influenzae</i>	7	0,5
<i>P. mirabilis</i>	3	0,2
<i>Morganella morganii</i>	1	0,1

Примечание: МО — микроорганизмы.

Таблица 4 – Общая структура возбудителей, выявленных в ректальных мазках

Мазок ректальный	n (всего 212)	%
Грамположительные МО	94	44,3
<i>Staphylococcus spp.</i> :	67	31,6
• <i>S. epidermidis</i>	24	11,3
• <i>S. aureus</i>	22	10,4
• <i>S. haemoliticus</i>	20	9,4
• <i>S. warneri</i>	1	0,5
<i>Enterococcus spp.</i> :	27	12,7
• <i>E. faecalis</i>	19	9,0
• <i>E. faecium</i>	8	3,8
Грамотрицательные МО	118	55,7
<i>Klebsiella spp.</i> :	62	29,2
• <i>K. pneumoniae</i>	44	20,8
• <i>K. oxytoca</i>	11	5,2
• <i>K. aerogenes</i>	7	3,3
<i>P. aeruginosa</i>	17	8,0
<i>E. coli</i>	12	5,7
<i>Acinetobacter spp.</i> :	4	1,9
• <i>A. lwoffii</i>	1	0,5
• <i>A. baumannii</i>	1	0,5
<i>Enterobacter spp.</i>	14	6,6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	1,9
<i>Serratia spp.</i>	3	1,4
<i>Proteus spp.</i>	2	0,9

Примечание: МО — микроорганизмы.

Таблица 5 – Общая структура возбудителей, выявленных в эндотрахеальном аспирате

ЭДТА	n (всего 181)	%
Грамположительные МО	76	42,0
<i>Staphylococcus spp.</i> :	47	26,0
• <i>S. epidermidis</i>	25	13,8
• <i>S. aureus</i>	14	7,7
• <i>S. haemolyticus</i>	8	4,4
<i>Streptococcus spp.</i> :	14	7,7
• <i>S. agalactiae</i>	10	5,5
• <i>S. anginosus</i>	1	0,6
• <i>S. gordonii</i>	1	0,6
• <i>S. salivarius</i>	1	0,6
• <i>S. lutetiensis</i>	1	0,6
<i>Enterococcus spp.</i> :	8	4,4
• <i>E. faecalis</i>	7	3,9
• <i>E. faecium</i>	1	0,6
<i>Corynebacterium spp.</i>	4	2,2
<i>Listeria monocytogenes</i>	3	1,7
Грамотрицательные МО	105	58,0
<i>Klebsiella spp.</i> :	37	20,4
• <i>K. pneumoniae</i>	25	13,8
• <i>K. aerogenes</i>	10	5,5
• <i>K. oxytoca</i>	7	3,9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	18	9,9
<i>P. aeruginosa</i>	14	7,7
<i>Enterobacter spp.</i>	10	5,5
<i>E. coli</i>	8	4,4
<i>Serratia spp.</i>	6	3,3
<i>Acinetobacter spp.</i> :	5	2,8
• <i>A. baumannii</i>	3	1,7
• <i>A. junii</i>	2	1,1
<i>Citrobacter spp.</i>	3	1,7
<i>H. influenzae</i>	1	0,6
<i>Ralstonia pickettii</i>	1	0,6
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,6
<i>Delftia acidovorans</i>	1	0,6

Примечание: ЭДТА — эндотрахеальный аспират;
 МО — микроорганизмы.

Таблица 6 – Общая структура возбудителей, выявленных в крови

Кровь	n (всего 160)	%
Грамположительные МО	143	89,4
<i>Staphylococcus spp.</i> :	118	73,8
• <i>S. epidermidis</i>	71	44,4
• <i>S. haemolyticus</i>	31	19,4
• <i>S. aureus</i>	15	9,4
• <i>S. capitis</i>	1	0,6
<i>Streptococcus spp.</i> :	14	8,8
• <i>S. agalactiae</i>	9	5,6
• <i>S. anginosus</i>	1	0,6
• <i>S. gordonii</i>	1	0,6
• <i>S. salivarius</i>	1	0,6
• <i>S. lutetiensis</i>	1	0,6
• <i>S. pneumoniae</i>	1	0,6
<i>Corynebacterium spp.</i>	4	2,5
<i>Enterococcus spp.</i> :	4	2,5
• <i>E. faecalis</i>	4	2,5
• <i>E. faecium</i>	0	0,0
<i>Listeria monocytogenes</i>	3	1,9
Грамотрицательные МО	17	10,6
<i>Klebsiella spp.</i> ;	8	5,0
• <i>K. pneumoniae</i>	8	5,0
<i>P. aeruginosa</i>	2	1,3
<i>Enterobacter spp.</i>	2	1,3
<i>E. coli</i>	1	0,6
<i>H. influenzae</i>	1	0,6
<i>Acinetobacter spp.</i> :	1	0,6
• <i>A. baumannii</i>	1	0,6
• <i>A. junii</i>	0	0,0
• <i>A. lwoffii</i>	1	0,6
<i>Citrobacter spp.</i>	1	0,6

Примечание: МО — микроорганизмы.

Таблица 7 – Показатели чувствительности к антибактериальным препаратам основных грамположительных микроорганизмов

АБП	Доля (%) R/S МО	<i>Staphylococcus spp.</i> (n=894)	<i>Enterococcus spp.</i> (n=141)	<i>Streptococcus spp.</i> (n=86)	<i>Corynebacterium spp.</i> (n=18)
Оксациллин	R	71,2	н/о	0	н/о
	S	28,9	н/о	100	н/о
Тигециклин	R	0,9	0	0	н/о
	S	99,1	100	100	н/о
Ванкомицин	R	1,8	0	0	0
	S	98,2	100	100	100
Линезолид	R	0,8	0	0	0
	S	99,2	100	100	100
Гентамицин	R	53,9	н/о	н/о	н/о
	S	46,1	н/о	н/о	н/о
Ампициллин	R	н/о	7,1	0	н/о
	S	н/о	92,9	100	н/о

Примечание: АБП — антибактериальные препараты; МО — микроорганизмы; н/о — не определялась;
 R — резистентный; S — чувствительный.

Таблица 8 – Показатели чувствительности к антибактериальным препаратам основных грамотрицательных микроорганизмов

АБП	Доля (%) R/I/S MO	<i>Klebsiella spp.</i> (n=296)	<i>E. coli</i> (n=188)	<i>Acinetobacter spp.</i> (n=57)	<i>Enterobacter spp.</i> (n=75)	<i>P. aeruginosa</i> (n=54)
Амикацин	R	5,1	4,8	0	2,7	19,5
	S	95,9	95,2	100	97,3	80,5
Цефепим	R	7,6	3,2	10,5	2,7	30,5
	I	11,1	0,5	0	1,3	82,0
Меропенем	S	81,3	96,3	89,5	96	14,8
	R	6,2	0	3,5	0	20,1
Цефтазидим	S	93,8	100	96,5	100	53,2
	R	34,7	28,2	н/о	16	30,5
Гентамицин	I	12,6	5,3	н/о	1,3	65,8
	S	52,7	66,5	н/о	82,7	3,7
Ампициллин	R	14,3	4,8	5,3	4	н/о
	S	85,7	95,2	94,7	96	н/о
Сульфаметоксазол триметоприм	R	88,9	64,9	н/о	100	н/о
	S	11,1	35,1	н/о	0	н/о
	R	3,7	28,2	7,0	0	н/о
	S	96,3	71,8	93,0	100	н/о

Примечание: АБП — антибактериальные препараты; MO — микроорганизмы; н/о — не определялась; R — резистентный; I — промежуточно-резистентный; S — чувствительный.

Таблица 9 – Показатели чувствительности *S. epidermidis* и *S. haemoliticus*

АБП	Доля (%) R/S MO	<i>S. epidermidis</i> (n=386)	<i>S. haemoliticus</i> (n=264)
Оксациллин	R	93,8	86,7
	S	6,2	13,3
Тигециклин	R	0,8	0,8
	S	99,2	99,2
Ванкомицин	R	0	1,5
	S	100	98,5
Линезолид	R	0	3,4
	S	100	96,6
Гентамицин	R	70,2	80,2
	S	29,8	19,8

Примечание: АБП — антибактериальные препараты; MO — микроорганизмы; R — резистентный; S — чувствительный.

Таблица 10 – Показатели чувствительности к антибактериальным препаратам грамположительных микроорганизмов группы ESKAPE

АБП	Доля (%) R/S MO	<i>S. aureus</i> (n=218)	<i>E. faecium</i> (n=10)
Оксациллин	R	17,1	н/о
	S	82,9	н/о
Тигециклин	R	0,0	0
	S	100,0	100
Ванкомицин	R	4,5	0
	S	95,5	100
Линезолид	R	4,2	0
	S	95,8	100
Гентамицин	R	9,2	н/о
	S	90,8	н/о
Ампициллин	R	н/о	72,2
	S	н/о	27,8

Примечание: АБП — антибактериальные препараты; MO — микроорганизмы; н/о — не определялась; R — резистентный; S — чувствительный.

Таблица 11 – Показатели чувствительности к антибактериальным препаратам грамотрицательных антибактериальным препаратам группы ESKAPE

АБП	Доля (%) R/I/S МО	<i>K. pneumoniae</i> (n=210)	<i>A. baumannii</i> (n=23)	<i>Enterobacter spp.</i> (n=75)	<i>P. aeruginosa</i> (n=54)
Амикацин	R	2,0	0,0	2,7	19,5
	S	98,0	100,0	97,3	80,5
Цефепим	R	7,6	17,0	2,7	22,4
	I	0,0	0	1,3	64,1
Меропенем	S	92,4	83,1	96	13,5
	R	0,6	0,0	0	20,1
Цефтазидим	S	99,4	100,0	100	53,2
	R	48,8	н/о	16	30,5
Гентамицин	I	7,0	н/о	1,3	65,8
	S	44,2	н/о	82,7	3,7
Ампициллин	R	6,9	0,0	4	н/о
	S	93,1	100,0	96	н/о
Сулфаметоксазол триметоприм	R	100,0	н/о	100	н/о
	S	0,0	н/о	0	н/о
Сулфаметоксазол триметоприм	R	3,7	6,2	0	н/о
	S	96,3	93,8	100	н/о

Примечание: АБП — антибактериальные препараты; МО — микроорганизмы; н/о — не определялась; R — резистентный; I — промежуточно-резистентный; S — чувствительный.

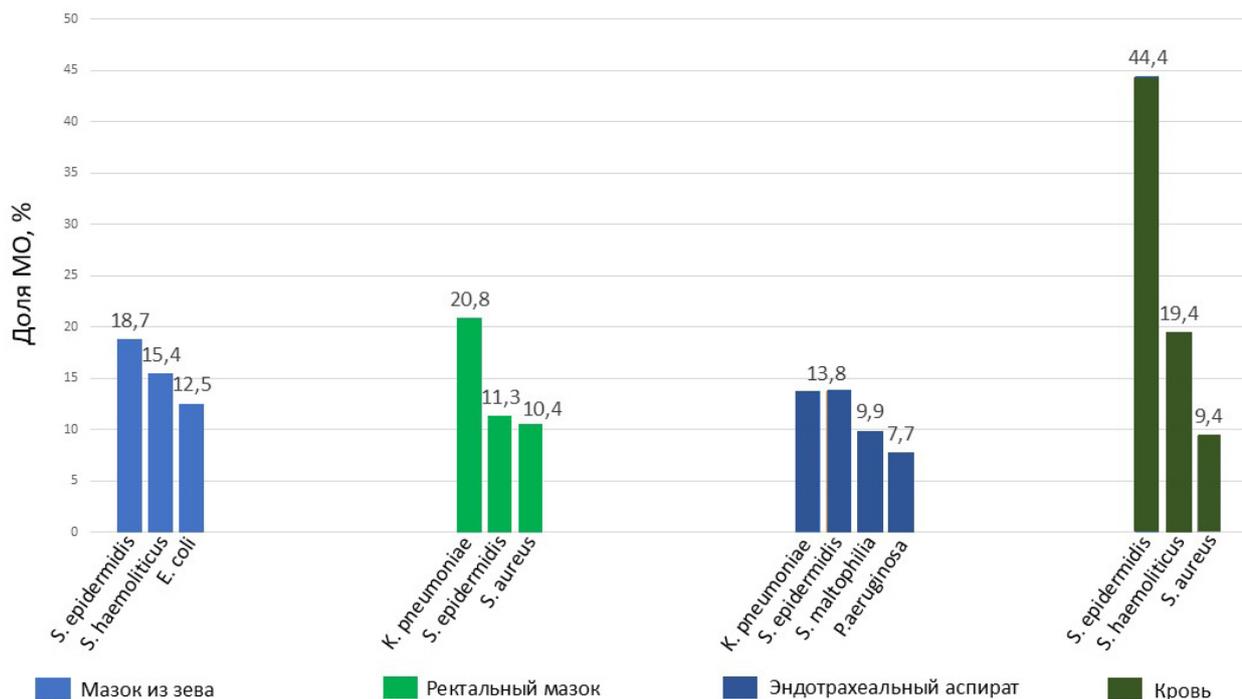


Рисунок 3 – Лидирующие микроорганизмы, выявленные в основных источниках биоматериалов.

Примечание: МО — микроорганизмы.

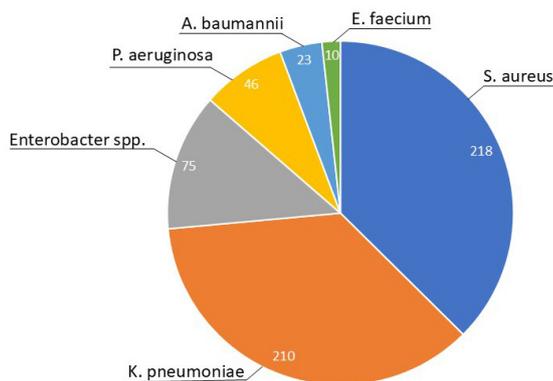


Рисунок 4 – Структура патогенов группы ESKAPE
 Примечание: Данные представлены в виде абсолютных значений.

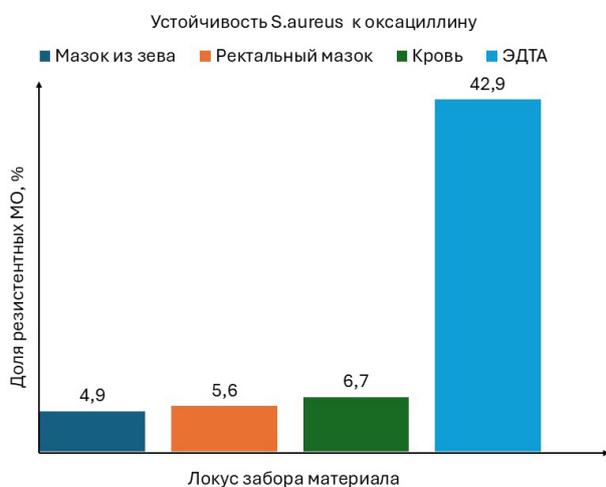


Рисунок 5 – Устойчивость *S. aureus* к оксациллину в зависимости от локуса забора биоматериала.

Примечание: МО — микроорганизмы; ЭДТА — ЭДТА — эндотрахеальный аспират.

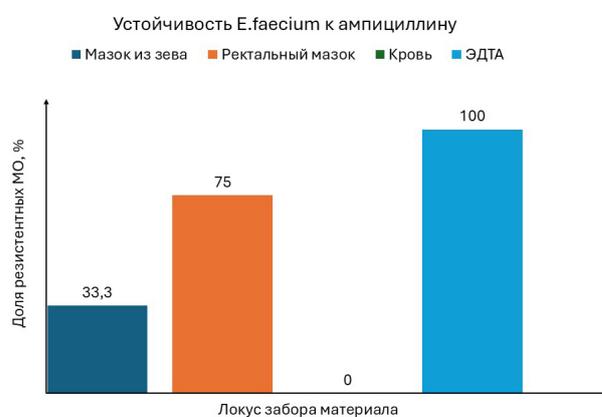


Рисунок 6 – Устойчивость *E. faecium* к ампициллину в зависимости от локуса забора биоматериала.

Примечание: МО — микроорганизмы; ЭДТА — ЭДТА — эндотрахеальный аспират.

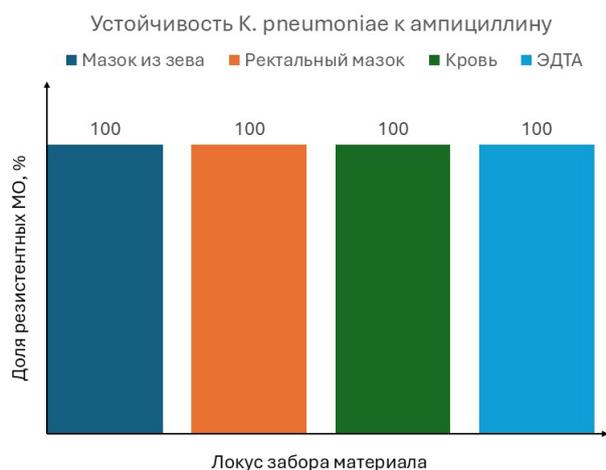


Рисунок 7 – Устойчивость *K. pneumoniae* к ампициллину в зависимости от локуса забора биоматериала.

Примечание: МО — микроорганизмы; ЭДТА — ЭДТА — эндотрахеальный аспират.

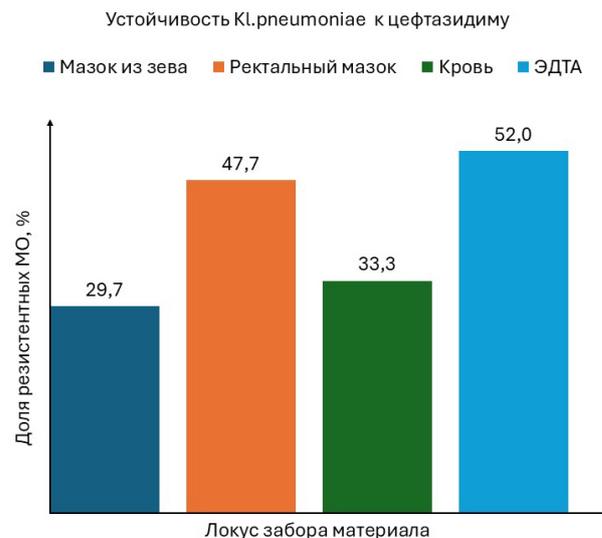


Рисунок 8 – Устойчивость *K. pneumoniae* к цефтазидиму в зависимости от локуса забора биоматериала.

Примечание: МО — микроорганизмы; ЭДТА — ЭДТА — эндотрахеальный аспират.

На локализацию и характер инфекционного процесса указывает локус определения МО. Наше исследование обнаружило преобладающий рост МО в образцах из нестерильных локусов (мазок из зева, ректальный мазок). Большого внимания заслуживает тот факт, что рост также был зафиксирован в локусах, в норме являющихся стерильными — в ЭДТА и крови — последнее указывает на развитие бактериемии и возможного сепсиса. По данным анализа 451 443 новорождённых в США частота внутрибольничной бактериемии составляла 2%, нескорректированный показатель заболеваемости — 1,1 на 1000 пациенто-дней (95% ДИ: от 1,0 до 1,2) [25]. При этом авторы обнаружили значительно большую заболеваемость для новорождённых с массой тела менее 750 г (14,2 на 1000 пациенто-дней; 95% ДИ: от 12,6 до 16,1).

В структуре выделенных нами МО лидировали представители грамположительной микрофлоры — 59,6% (1213). По данным ретроспективного эпидемиологического исследования продолжительностью 11 лет (с 2006 по 2016 г., Швеция), грамположительные МО идентифицировали в 4 раза чаще у новорождённых с инфекциями кровотока в сравнении с грамотрицательными МО; наиболее часто встречающиеся возбудители были представлены КНС (53,8%) [26]. В проспективном кросс-секционном исследовании, включавшем новорождённых с НС, грамположительные МО были идентифицированы в 53,4% [27]. По данным ретроспективного анализа спектра патогенов, выявленных у новорождённых с НС (Китай), большая часть также принадлежала к грамположительным МО, при этом в общей структуре авторы определили лидерство КНС (41%) [28]. Аналогичные результаты были получены в обзоре литературы (30 источников в финальном анализе): КНС в качестве возбудителей НС идентифицировали в 40,23% [29]. Показательные результаты исследования возбудителей НС, включавшего 20-летний период (Южная Корея). Они установили абсолютное преобладание грамположительных МО (75,3%), среди которых основной вклад также вносили КНС [30].

Топ-5 возбудителей, определённых в нашем исследовании, включали *S. epidermidis* (386, 19,0%), *S. haemolyticus* (263, 12,9%), *S. aureus* (218, 10,7%), *K. pneumoniae* (210, 10,3%) и *E. coli* (188, 9,2%). *S. epidermidis*, являющийся представителем КНС, характеризуется высокой частотой определения у новорождённых в целом (будучи комменсалом, он колонизирует кожу, дыхательные пути, кишечник), а также представляет одну из основных причин позднего НС у недоношенных детей [31]. Его доминирование в нашем исследовании может быть связано как с его ролью в развитии инфекций (в большинстве случаев), так и с бессимптомным носительством, которое также является отрицательным прогностическим фактором [32].

Выявленный нами уровень резистентности

S. epidermidis к оксациллину составил 93,8%. Высокая частота определения данного возбудителя определила общий уровень резистентности стафилококков к оксациллину. Ретроспективный анализ данных новорождённых с НС свидетельствует о высоком уровне резистентности КНС к изоксазолилпенициллинам — 91,7% [26]. По данным ретроспективного описательного исследования медицинской документации новорождённых, поступивших в ОРПТ (Бразилия, 2015–2022 г., $n=1610$), инфекции, вызванные оксациллин-резистентными стафилококками, встречались у 12%, из них *S. epidermidis* отвечал за 60,1% [33]. Инфекции, вызванные оксациллин-резистентными стафилококками, по данным I.C.D.S. Ferreira и соавт. (2024) связаны с пролонгацией госпитализации (от 10 до 46 дней) и повышенной смертностью (от 10,2 до 19,2%), Медиана времени от момента инфицирования до смерти составила 15 дней (IQR=8–40) [33]. По данным литературного обзора работ, посвящённых НС, J. Wang и соавт. (2022) обнаружили у *S. epidermidis* максимальную резистентность к таким АБП, как эритромицин и пенициллин [29].

Второй по частоте определения возбудитель, идентифицированный в нашем исследовании, *S. haemolyticus*, также характеризовался чрезвычайно высоким уровнем резистентности к оксациллину, — 86,7%. Являясь представителем КНС, данный МО типично колонизирует кожу. В современной клинической практике многие штаммы *S. haemolyticus* обнаруживают множественную лекарственную устойчивость, что делает их значимой причиной тяжёлого течения НС [34, 35].

Представители группы ESKAPE были определены в третьей части всех посевов в нашем исследовании — 582 (28,6%). Значимая роль МО группы ESKAPE в генезе инфекций у новорождённых подтверждается многими исследованиями. С. Tziella и соавт. (2024), проанализировав всемирную базу данных о вспышках внутрибольничных заболеваний (Outbreak Database, <https://www.outbreak-database.com/Home.aspx>), установили, что основными патогенами у новорождённых в ОРПТ являлись *S. aureus* (24%) и *Klebsiella spp.* (20%) [19].

Характеристики пациентов с НС, вызванным *S. aureus*, доступно описаны в работе, демонстрирующей результаты ретроспективного исследования медицинской документации пациентов за 20-летний период (Австралия) [36]. Общая заболеваемость составила 0,10 на 1 тыс. младенцев, родившихся живыми, анализ обнаружил ее снижение после 2011 года (с 2001 по 2010 г. — 0,13/1000; с 2011 по 2020 — 0,07/1000). В качестве основного источника биоматериала для посевов, обнаруживших рост данного возбудителя, авторами был определён ЭДТА. Важным открытием являлось

обнаружение связи между инфицированием *S. aureus* и развитием последующих неврологических ухудшений [36].

Согласно нашим данным, единственным заслуживающим внимания аспектом в отношении оценки параметров чувствительности *S. aureus* к АБП являлось обнаружение у 17,1% штаммов резистентности к оксациллину и у 9,2% — к гентамицину. Это отличается от результатов, полученных F. Oldendorff и соавт. (2024) для популяции новорождённых с сепсисом в Швеции: авторы не обнаружили ни одного случая резистентности к изоксазолилпенициллинам, равно как и сколь угодно значимой резистентности к иным АБП [26]. Анализ параметров антибиотикорезистентности *S. aureus*, осуществлённый на основе данных пациентов педиатрического госпиталя в Пекине (период 2013–2022 гг.), обнаружил высокие уровни резистентности к пенициллину (89,5%) и эритромицину (73,8%) на фоне высокой чувствительности к линезолиду, ванкомицину, рифампицину и моксифлоксацину [37].

Следующий значимый возбудитель, занимающий четвертое место по частоте определения в популяции новорождённых в ОРИТ в нашем исследовании, — *K. pneumoniae* (210; 10,3%). Данный МО является одной из наиболее распространённых причин грамтрицательного сепсиса у новорождённых. Так, по данным V. Nordberg и соавт. (2024), *K. pneumoniae* занимали второе место после *E. coli*, составляя 18,7% (20 из 107) [38]. По данным нашего исследования, около половины всех штаммов *K. pneumoniae* обнаружили резистентность к цефтазидиму (48,8%), абсолютно все продемонстрировали устойчивость к ампициллину. Это отличает наши данные от результатов V. Nordberg и соавт. (2024), не обнаруживших значимой резистентности данного МО к протестированным АБП [38], но совпадает с данными, полученными T. You и соавт. (2020) в рамках ретроспективного анализа медицинской документации новорождённых с сепсисом, вызванным *K. pneumoniae* в Китае (период с 2000 по 2019 гг.): авторы обнаружили резистентность к ампициллину в 98,8%, цефтазидиму — в 71,5%, цефазолину — в 87,2%, цефотаксиму — в 82,6%. При этом у возбудителя сохранялась высокая чувствительность к аминогликозидам и фторхинолонам. [39]

Последний МО среди идентифицированных нами топ-5 возбудителей инфекций у новорождённых в ОРИТ — *E. coli* (188; 9,2%). В структуре возбудителей грамтрицательного сепсиса у новорождённых в Швеции данный МО был выявлен как основной (43,9%; 47 из 107) [38]. Ключевая выявленная нами характеристика *E. coli* — резистентность к цефтазидиму у 28,2% штаммов, к ампициллину у 64,9% штаммов и к сульфаметоксазолу триметоприму — у 28,2%. В этом отношении интересно сравнение с результатами ретроспективного когортного исследования,

включавшего данные медицинской документации новорождённых в ОРИТ с определением данного МО в посевах (США, 2009–2017 гг., $n=733$). Они обнаружили максимально высокие уровни резистентности к ампициллину (99,9%), аминогликозидам (99,7%), карбапенемам (91,8%), цефазолину (95,8%), цефтриаксону (91,5%) и сульфаметоксазолу триметоприму (94,2%) [40]. Резистентность *E. coli*, выделенных у новорождённых в стационарах, продемонстрирована в результатах многоцентрового исследования, проведённого в Китае (2021–2022 гг.): 75,5% штаммов были резистентны к цефотаксиму, 65,4% — к сульфаметоксазолу триметоприму, 48,4% — к ципрофлоксацину [41]. Выявленные нами уровни резистентности *E. coli* не столь значимы, как в приведённых выше работах, но, тем не менее, свидетельствуют о рисках антибиотикотерапии инфекций новорождённых, вызванных данным патогеном.

Такие МО, как *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, встречались в исследованной нами популяции в 2,3 и 1,1%, соответственно. По данным обзора K. Pillay и соавт. (2024) частота НС, вызываемого *A. baumannii*, составляет от 1 до 6% [42]. Несмотря на то, что опубликованные данные указывают на высокий уровень резистентности данного возбудителя и доминирование штаммов с множественной лекарственной устойчивостью [43, 44], наше исследование не обнаружило подобных результатов; единственными АБП, к которым было обнаружено снижение чувствительности, являлись цефепим (17% резистентно) и сульфаметоксазол триметоприм (6,3% резистентно). *P. aeruginosa* — один из МО с минимальной частотой определения в нашей работе. В практике неонатальных ОРИТ данный возбудитель лидирующим не является, тем не менее, его выявление указывает на риск тяжёлого течения инфекционного процесса и сопряжено с высокой частотой летальных исходов. Среди грамтрицательных возбудителей НС в Швеции (анализ 11 лет практики) *P. aeruginosa* определялась в 3,7% случаях (4 из 107), при этом резистентности к АБП выявлено не было [38]. Наши данные обнаружили различный уровень резистентности *P. aeruginosa* ко всем протестированным АБП. К цефепиму 22,4% штаммов было резистентно, 64,1% имели промежуточную резистентность, к цефтазидиму — 30,5 и 65,8% соответственно. Также была отмечена резистентность к меропенему у 20,1%, и к амикацину — у 19,5%.

Ограничения исследования

В наше исследование вошли материалы посевов новорождённых, госпитализированных в крупнейшую специализированную клинику Российской Федерации, тем не менее, эти данные могут не отражать картину патогенов, характерную для всех регионов страны. Наше исследование

носило ретроспективный характер, в нем не проводилась оценка эффективности использованной АБП. Также в представленные данные не включена оценка клинических исходов в зависимости от типа выявленного возбудителя и параметров его антибиотикорезистентности, что будет являться следующим этапом нашей работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В популяции госпитализированных в ОРИТ новорожденных со средним гестационным возрастом $34,6 \pm 4,8$ нед. мы обнаружили достаточно высокую частоту выделения патогенов — 39,3%. Наибольшее число МО было выделено из зева (65,5%), прямой кишки (10,4%) и ЭДТА (8,9%). В структуре МО доминировала грамположительная микрофлора (59,6%). Анализ параметров антибиотикорезистентности позволил выявить высокий уровень резистентности стафилококков к оксациллину (71,2%). МО группы ESKAPE были определены в 28,6%, лидером являлся *S. aureus* (10,7%, из них 17% штаммов были резистентны к

оксациллину). *K. pneumoniae* являлась наиболее распространенным грамотрицательным МО (10,3%), практически половина штаммов имела резистентность к цефтазидиму (48,8%) и 100% — к ампициллину. *E. coli* — второй по частоте определения грамотрицательный МО, выявленный у новорожденных в ОРИТ (9,2%). Резистентность к цефтазидиму была определена у 28,2% штаммов, к ампициллину у 64,9% штаммов и к сульфаметоксазолу триметоприму — у 28,2%. *A. baumannii* и *Enterobacter spp.* характеризовались достаточно высокой чувствительностью ко всем протестированным АБП. Для *P. aeruginosa* минимальная чувствительность была обнаружена к цефепиму и цефтазидиму (13,5 и 3,7% соответственно). Полученные нам результаты обнаруживают рост уровней резистентности возбудителей, выявленных у новорожденных в ОРИТ, и указывают на важность динамического мониторинга чувствительности МО к основным АБП, используемым в практике ведения новорожденных в ОРИТ.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.И. Бутранова — разработка идеи и проведение исследования, сбор и анализ данных, написание и редактирование черновика рукописи; А.А. Горбачева — сбор и анализ данных, редактирование черновика рукописи; С.К. Зырянов — критический пересмотр материала, сбор и анализ данных, утверждение окончательной версии рукописи; О.Г. Ни — проведение исследования, сбор и анализ данных. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Кулижников Г.В., Фурман Е.Г., Николенко А.В. Диагностическое значение лабораторных маркеров неонатального сепсиса у недоношенных детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2021. — Т. 100, № 1. — С. 95–100. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-95-100
- Дмитриев А.В., Заплатников А.Л. Неонатальный сепсис: современные диагностические возможности. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2022. — Т. 101, № 1. — С. 140–148. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-140-148
- Flannery D.D., Puopolo K.M., Hansen N.I., Sánchez P.J., Stoll B.J.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal infections: Insights from a multicenter longitudinal research collaborative // Semin Perinatol. — 2022. — Vol. 46, No. 7. — P. 151637. DOI: 10.1016/j.semperi.2022.151637
- Moftian N., Samad Soltani T., Mirnia K., Esfandiari A., Tabib M.S., Rezaei Hachesu P. Clinical Risk Factors for Early-Onset Sepsis in Neonates: An International Delphi Study // Iran J Med Sci. — 2023. — Vol. 48, No. 1. — P. 57–69. DOI: 10.30476/IJMS.2022.92284.2352
- Sewell E., Roberts J., Mukhopadhyay S. Association of Infection in Neonates and Long-Term Neurodevelopmental Outcome // Clin Perinatol. — 2021. — Vol. 48, No. 2. — P. 251–261. DOI: 10.1016/j.clp.2021.03.001
- Thomas R., Bijlsma M.W., Gonçalves B.P., Nakwa F.L., Velaphi S., Heath P.T. Long-term impact of serious neonatal bacterial infections on neurodevelopment // Clin Microbiol Infect. — 2024. — Vol. 30, No. 1. — P. 28–37. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.04.017
- Bedetti L., Corso L., Miselli F., Guidotti I., Toffoli C., Miglio R., Roversi M.F., Muttini E.D.C., Pugliese M., Bertonecelli N., Zini T., Mazzotti S., Lugli L., Lucaccioni L., Berardi A. Neurodevelopmental Outcome after Culture-Proven or So-Called Culture-Negative Sepsis in Preterm Infants // J Clin Med. — 2024. — Vol. 13, No. 4. — P. 1140. DOI: 10.3390/jcm13041140
- Odabasi I.O., Bulbul A. Neonatal Sepsis // Sisli Etfal

- Hastan Tip Bul. – 2020. – Vol. 54, No. 2. – P. 142–158. DOI: 10.14744/SEMB.2020.00236
9. Guo L., Han W., Su Y., Wang N., Chen X., Ma J., Liang J., Hao L., Ren C. Perinatal risk factors for neonatal early-onset sepsis: a meta-analysis of observational studies // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2023. – Vol. 36, No. 2. – P. 2259049. DOI: 10.1080/14767058.2023.2259049
 10. Seyoum K., Sahiledengle B., Kene C., Geta G., Gomora D., Ejigu N., Mesfin T., Kumar Chattu V. Determinants of neonatal sepsis among neonates admitted to neonatal intensive care units in ethiopian hospitals: A systematic review and meta-analysis // *Heliyon.* – 2023. – Vol. 9, No. 9. – P. e20336. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e20336
 11. Murthy S., Godinho M.A., Guddattu V., Lewis L.E.S., Nair N.S. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, No. 4. – P. e0215683. DOI: 10.1371/journal.pone.0215683
 12. Belachew A., Tewabe T. Neonatal sepsis and its association with birth weight and gestational age among admitted neonates in Ethiopia: systematic review and meta-analysis // *BMC Pediatr.* – 2020. – Vol. 20, No. 1. – P. 55. DOI: 10.1186/s12887-020-1949-x
 13. Lloyd L.G., Bekker A., Van Weissenbruch M.M., Dramowski A. Healthcare-associated Infections in Very Low Birth-weight Infants in a South African Neonatal Unit: Disease Burden, Associated Factors and Short-term Outcomes // *Pediatr Infect Dis J.* – 2022. – Vol. 41, No. 11. – P. 911–916. DOI: 10.1097/INF.0000000000003666
 14. Оленев А.С., Конопляников А.Г., Сонголова Е.Н., Стецюк О.В. Колонизация беременных стрептококком группы В: современное представление проблемы // *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 182–193. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.284
 15. Ferorelli D., Goffredo V.M., Graziano E., Mastrapasqua M., Telegrafo M., Vinci A., Visci P., Benevento M., Zotti F., Foglianese A., Panza R., Solarino B., Dell’Erba A., Laforgia N. Quality improvement in neonatal care through enhanced patient safety and clinical risk management: a before-and-after study about neonatal sepsis // *Front Med.* – 2024. – Vol. 11. – P. 1430853. DOI: 10.3389/fmed.2024.1430853
 16. Карпова А.Л., Мостовой А.В., Мартиросян С.В., Орлова О.Е., Карпов Л.Н., Заплатников А.Л. Ранний неонатальный сепсис, вызванный *Haemophilus influenzae* // *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 366–375. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.415
 17. Glaser M.A., Hughes L.M., Jnah A., Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies // *Adv Neonatal Care.* – 2021. – Vol. 21, No. 1. – P. 49–60. DOI: 10.1097/ANC.0000000000000769
 18. Pan T., Zhu Q., Li P., Hua J., Feng X. Late-onset neonatal sepsis in Suzhou, China // *BMC Pediatr.* – 2020. – Vol. 20, No. 1. – P. 261. DOI: 10.1186/s12887-020-02103-y
 19. Tziella C., Berardi A., Mondì V., On Behalf Of The Study Group Of Neonatal Infectious Diseases. Outbreaks in the Neonatal Intensive Care Unit: Description and Management // *Trop Med Infect Dis.* – 2024. – Vol. 9, No. 9. – P. 212. DOI: 10.3390/tropicalmed9090212
 20. Parmigiani S., Bevilacqua G. Can we reduce worldwide neonatal mortality? // *Acta Biomed.* – 2022. – Vol. 93, No. 5. – P. e2022294. DOI: 10.23750/abm.v93i5.13225
 21. Mahtab S., Madhi S.A., Baillie V.L., Els T., Thwala B.N., Onyango D., Tippet-Barr B.A., Akelo V., Igunza K.A., Omore R., Arifeen S.E., Gurley E.S., Alam M., Chowdhury A.I., Rahman A., Bassat Q., Mandomando I., Ajanovic S., Siteo A., Varo R., Sow S.O., Kotloff K.L., Badji H., Tapia M.D., Traore C.B., Ogbuanu I.U., Bunn J., Luke R., Sannoh S., Swarray-Deen A., Assefa N., Scott J.A.G., Madrid L., Marami D., Fentaw S., Diaz M.H., Martines R.B., Breiman R.F., Madewell Z.J., Blau D.M., Whitney C.G.; CHAMPS Consortium. Causes of death identified in neonates enrolled through Child Health and Mortality Prevention Surveillance (CHAMPS), December 2016 -December 2021 // *PLOS Glob Public Health.* – 2023. – Vol. 3, No. 3. – P. e0001612. DOI: 10.1371/journal.pgph.0001612
 22. Jansen S.J., Lopriore E., van der Beek M.T., Veldkamp K.E., Steggerda S.J., Bekker V. The road to zero nosocomial infections in neonates-a narrative review // *Acta Paediatr.* – 2021. – Vol. 110, No. 8. – P. 2326–2335. DOI: 10.1111/apa.15886
 23. Cernada M., De Alba Romero C., Fernández-Colomer B., González-Pacheco N., González M., Couce M.L.; en representación del Comité de Estándares y la Comisión de Infección Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología. Health care-associated infections in neonatology // *An Pediatr.* – 2024. – Vol. 100, No. 1. – P. 46–56. DOI: 10.1016/j.anpede.2023.12.004
 24. Huang J., Cayabyab R., Cielo M., Ramanathan R. Incidence, Risk Factors, Short-term Outcomes, and Microbiome of Ventilator-associated Pneumonia in Very-low-birth-weight Infants: Experience at a Single Level III Neonatal Intensive Care Unit // *Pediatr Infect Dis J.* – 2024. DOI: 10.1097/INF.0000000000004440
 25. Prochaska E.C., Xiao S., Colantuoni E., Clark R.H., Johnson J., Mukhopadhyay S., Kalu I.C., Zerr D.M., Reich P.J., Roberts J., Flannery D.D., Milstone A.M.; CDC Prevention Epicenters Program. Hospital-Onset Bacteremia Among Neonatal Intensive Care Unit Patients // *JAMA Pediatr.* – 2024. – Vol. 178, No. 8. – P. 792–799. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2024.1840
 26. Oldendorff F., Nordberg V., Giske CG., Navér L. A decade of neonatal sepsis in Stockholm, Sweden: Gram-positive pathogens were four times as common as Gram-negatives // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2024. – Vol. 43, No. 5. – P. 959–968. DOI: 10.1007/s10096-024-04809-8
 27. Sorsa A. Epidemiology of Neonatal Sepsis and Associated Factors Implicated: Observational Study at Neonatal Intensive Care Unit of Arsi University Teaching and Referral Hospital, South East Ethiopia // *Ethiop J Health Sci.* – 2019. – Vol. 29, No. 3. – P. 333–342. DOI: 10.4314/ejhs.v29i3.5
 28. Guo J., Luo Y., Wu Y., Lai W., Mu X. Clinical Characteristic and Pathogen Spectrum of Neonatal Sepsis in Guangzhou City from June 2011 to June 2017 // *Med Sci Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 2296–2304. DOI: 10.12659/MSM.912375
 29. Wang J., Zhang H., Yan J., Zhang T. Literature review on the distribution characteristics and antimicrobial resistance

- of bacterial pathogens in neonatal sepsis // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 35, No. 5. – P. 861–870. DOI: 10.1080/14767058.2020.1732342
30. Song W.S., Park H.W., Oh M.Y., Jo J.Y., Kim C.Y., Lee J.J., Jung E., Lee B.S., Kim K.S., Kim E.A. Neonatal sepsis-causing bacterial pathogens and outcome of trends of their antimicrobial susceptibility a 20-year period at a neonatal intensive care unit // *Clin Exp Pediatr.* – 2022. – Vol. 65, No. 7. – P. 350–357. DOI: 10.3345/cep.2021.00668
 31. Marchant E.A., Boyce G.K., Sadarangani M., Lavoie P.M. Neonatal Sepsis Due to Coagulase-Negative Staphylococci // *Clin Dev Immunol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 586076. DOI: 10.1155/2013/586076
 32. Le K.Y., Villaruz A.E., Zheng Y., He L., Fisher E.L., Nguyen T.H., Ho T.V., Yeh A.J., Joo H.S., Cheung G.Y.C., Otto M. Role of Phenol-Soluble Modulins in *Staphylococcus epidermidis* Biofilm Formation and Infection of Indwelling Medical Devices // *J Mol Biol.* – 2019. – Vol. 431. – P. 3015–3027. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.03.030
 33. Ferreira I.C.D.S., Menezes R.P., Jesus T.A., Lopes M.S.M., Araújo L.B., Ferreira D.M.L.M., Röder D.V.D.B. Oxacillin-resistant *Staphylococcus spp.*: Impacts on fatality in a NICU in Brazil – confronting the perfect storm // *Biomed Pharmacother.* – 2024. – Vol. 179. – P. 117373. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117373
 34. Magnan C., Morsli M., Salipante F., Thiry B., Attar J.E., Maio M.D., Safaria M., Tran T.A., Dunyach-Remy C., Ory J., Richaud-Morel B., Sotto A., Pantel A., Lavigne J.P. Emergence of multidrug-resistant *Staphylococcus haemolyticus* in neonatal intensive care unit in Southern France, a genomic study // *Emerg Microbes Infect.* – 2024. – Vol. 13, No. 1. – P. 2353291. DOI: 10.1080/22221751.2024.2353291
 35. Westberg R., Stegger M., Söderquist B. Molecular Epidemiology of Neonatal-Associated *Staphylococcus haemolyticus* Reveals Endemic Outbreak // *Microbiol Spectr.* – 2022. – Vol. 10, No. 6. – P. e0245222. DOI: 10.1128/spectrum.02452-22
 36. Shadbolt R., We M.L.S., Kohan R., Porter M., Athalye-Jape G., Nathan E., Shrestha D., Strunk T. Neonatal *Staphylococcus aureus* sepsis: a 20-year Western Australian experience // *J Perinatol.* – 2022. – Vol. 42, No. 11. – P. 1440–1445. DOI: 10.1038/s41372-022-01440-3
 37. Wang L., Zhen J.H., Dong F., Lyu Z.Y. Cross-sectional Hospital-based Investigation on Clinical Characteristics of Pediatric *Staphylococcus aureus* Isolates in a Beijing Hospital from 2013 to 2022 // *Infect Drug Resist.* – 2024. – Vol. 17. – P. 4899–4912. DOI: 10.2147/IDR.S486832
 38. Nordberg V., Iversen A., Tidell A., Ininbergs K., Giske C.G., Navér L. A decade of neonatal sepsis caused by gram-negative bacilli—a retrospective matched cohort study // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2021. – Vol. 40, No. 9. – P. 1803–1813. DOI: 10.1007/s10096-021-04211-8
 39. You T., Zhang H., Guo L., Ling K.R., Hu X.Y., Li L.Q. Differences in clinical characteristics of early- and late-onset neonatal sepsis caused by *Klebsiella pneumoniae* // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2020. – Vol. 34. – P. 2058738420950586. DOI: 10.1177/2058738420950586
 40. Flannery D.D., Akinboyo I.C., Mukhopadhyay S., Tribble A.C., Song L., Chen F., Li Y., Gerber J.S., Puopolo K.M. Antibiotic Susceptibility of *Escherichia coli* Among Infants Admitted to Neonatal Intensive Care Units Across the US From 2009 to 2017 // *JAMA Pediatr.* – 2021. – Vol. 175, No. 2. – P. 168–175. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.4719
 41. Guo Y., Xiao R., Feng J., Wang X., Lai J., Kang W., Li Y., Zhu X., Ji T., Huang X., Pang D., An Y., Meng L., Wang Y. Distribution of virulence genes and antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolated from hospitalized neonates: A multi-center study across China // *Heliyon.* – 2024. – Vol. 10, No. 16. – P. e35991. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e35991
 42. Pillay K., Ray-Chaudhuri A., O'Brien S., Heath P., Sharland M. *Acinetobacter spp.* in neonatal sepsis: an urgent global threat // *Front Antibiot.* – 2024. – Vol. 3. – P. 1448071. DOI: 10.3389/frabi.2024.1448071
 43. Elvan Tüz A., Tekin D., Ekemen Keleş Y., Şahin A., Üstündağ G., Taşar S., Kara Aksay A., Karadağ Öncel E., Yılmaz D. Clinical Reflections of *Acinetobacter* Infections in Children in a Quaternary-Care Hospital: A Five-Year Single-Center Experience // *Turk Arch Pediatr.* – 2024. – Vol. 59, No. 1. – P. 38–42. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2024.23153
 44. Mohamed R.A.E., Moustafa N.M., Mahmoud F.M., Elsaadawy Y.S., Aziz H.S.A., Gaber S.A.B., Hussin A.M., Seadawy M.G. Whole-genome sequencing of two multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated from a neonatal intensive care unit in Egypt: a prospective cross-sectional study // *BMC Microbiol.* – 2024. – Vol. 24, No. 1. – P. 362. DOI: 10.1186/s12866-024-03482-3

АВТОРЫ

Бутранова Ольга Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID ID: 0000-0001-7729-2169. E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Горбачева Анастасия Андреевна – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; врач-клинический фармаколог ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ». ORCID ID: 0009-0003-9721-6931. E-mail: gorbacheva_aa@pfur.ru

Зырянов Сергей Кенсаринович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН; заместитель главного врача ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗМ. ORCID ID: 0000-0002-6348-6867. E-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Ни Оксана Геннадьевна – заведующая отделением клинической фармакологии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ». ORCID ID: 0000-0003-0994-0579. E-mail: ni.oksana@gmail.com

УДК 615.225.2:615.015.35



Исследование острой токсичности, эндотелио- и кардиопротективных свойств фенольных и тиофенольных производных 2*H*-имидазолов

О.А. Пученкова¹, О.В. Щерблыкина¹, Д.А. Костина¹, А.А. Болгов¹, П.Р. Лебедев¹,
В.В. Молчанов¹, Т.Г. Покровская¹, М.В. Корокин¹, Е.А. Никифоров², Н.Ф. Васькина²,
Т.А. Идрисов², Т.Д. Мосеев², В.В. Мелехин^{2,4}, М.В. Вараксин^{2,3}, В.Н. Чарушин^{2,3}, О.Н. Чупахин^{2,3}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
Россия, 620062, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского» Уральского отделения Российской академии наук,
Россия, 620137, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской / Академическая, д. 22/20

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

E-mail: lesya759@yandex.ru

Получена 12.06.2024

После рецензирования 15.11.2024

Принята к печати 30.12.2024

Цель. Изучить острую токсичность, эндотелио- и кардиопротективные свойства фенольных и тиофенольных производных 2*H*-имидазолов.

Материалы и методы. Исследование выполнено на белых лабораторных мышах-самках линии BALB/c ($n=57$) и на мышах-самцах линии C57Bl/6 ($n=66$). Исследование острой токсичности проводилось по межгосударственному стандарту ГОСТ 32644-2014 с гистологической оценкой внутренних органов. Эндотелиальную дисфункцию моделировали при помощи 7-дневного внутрибрюшинного введения *N*-нитро-*L*-аргинин-метилового эфира (L-NAME). Исследуемые малые молекулы вводились внутрижелудочно с помощью зонда. Для оценки эндотелиопротективного действия оценивали уровни систолического и диастолического артериального давления, а также коэффициент эндотелиальной дисфункции, для кардиопротективного эффекта — результаты нагрузочных проб на миокард.

Результаты. Изучение острой токсичности исследуемых малых молекул позволило отнести их к 4 и 5 классу. Введение мышам соединений **1(a-d)** и **2(a-c)** в дозе, равной 1/10 от LD₅₀, привело к изменению уровня артериального давления и восстановлению динамики фармакологических проб в ответ на введение ацетилхолина и нитропруссид натрия. Статистически значимую эндотелиопротективную активность в 3 дозах (1/10, 1/50 и 1/100 от LD₅₀) показали молекулы **1b** и **2c**. Также данные соединения-хиты продемонстрировали кардиопротективные эффекты, регистрируемые восстановлением функциональных возможностей миокарда в ответ на нагрузку в объеме и в пробе на адренореактивность, и в меньшей степени — при проведении нагрузки сопротивлением.

Заключение. Исследуемые соединения имеют низкую токсичность и обладают эндотелио- и кардиопротективным действием. Данное исследование может способствовать формированию представления о дальнейших направлениях в изучении фармакологической активности данных молекул из группы фенольных и тиофенольных производных 2*H*-имидазолов.

Ключевые слова: азазетероциклические соединения; малые молекулы; эндотелиальная дисфункция; имидазолы; фенолы; тиофенолы

Список сокращений: ЭД — эндотелиальная дисфункция; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; L-NAME — *N*-нитро-*L*-аргинин-метиловый эфир; LD₅₀ — полумлетальная доза; NO — оксид азота; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; КЭД — коэффициент эндотелиальной дисфункции; АХ — ацетилхолин; НП — нитропруссид натрия.

Для цитирования: О.А. Пученкова, О.В. Щерблыкина, Д.А. Костина, А.А. Болгов, П.Р. Лебедев, В.В. Молчанов, Т.Г. Покровская, М.В. Корокин, Е.А. Никифоров, Н.Ф. Васькина, Т.А. Идрисов, Т.Д. Мосеев, В.В. Мелехин, М.В. Вараксин, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин. Исследование острой токсичности, эндотелио- и кардиопротективных свойств фенольных и тиофенольных производных 2*H*-имидазолов. *Фармация и фармакология*. 2024;12(6):394-409. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-394-409

© О.А. Пученкова, О.В. Щерблыкина, Д.А. Костина, А.А. Болгов, П.Р. Лебедев, В.В. Молчанов, Т.Г. Покровская, М.В. Корокин, Е.А. Никифоров, Н.Ф. Васькина, Т.А. Идрисов, Т.Д. Мосеев, В.В. Мелехин, М.В. Вараксин, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин, 2024

For citation: O.A. Puchenkova, O.V. Shheblykina, D.A. Kostina, A.A. Bolgov, P.R. Lebedev, V.V. Molchanov, T.G. Pokrovskaya, M.V. Korokin, E.A. Nikiforov, N.F. Vaskina, T.A. Idrisov, T.D. Moseev, V.V. Melekhin, M.V. Varaksin, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin. Study of acute toxicity, endothelial- and cardioprotective properties of phenolic and thiophenolic derivatives of 2*H*-imidazoles. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(6):394-409. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-394-409

Study of acute toxicity, endothelial- and cardioprotective properties of phenolic and thiophenolic derivatives of 2*H*-imidazoles

O.A. Puchenkova¹, O.V. Shheblykina¹, D.A. Kostina¹, A.A. Bolgov¹, P.R. Lebedev¹,
V.V. Molchanov¹, T.G. Pokrovskaya¹, M.V. Korokin¹, E.A. Nikiforov², N.F. Vaskina²,
T.A. Idrisov², T.D. Moseev², V.V. Melekhin^{2,4}, M.V. Varaksin^{2,3}, V.N. Charushin^{2,3}, O.N. Chupakhin^{2,3}

¹ Belgorod State National Research University,
85 Pobedy Str., Belgorod, Russia, 308015

² Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin,
19 Mira Str., Yekaterinburg, Russia, 620062

³ Postovsky Institute of Organic Synthesis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
22/20 Sofya Kovalevskaya / Akademicheskaya Str., Yekaterinburg, Russia, 620137

⁴ Ural State Medical University,
3 Repin Str., Yekaterinburg, Russia, 620028

E-mail: lesya759@yandex.ru

Received 12 June 2024

After peer review 15 Nov 2024

Accepted 30 Dec 2024

The aim. To study the acute toxicity, endothelial- and cardioprotective properties of phenolic and thiophenolic derivatives of 2*H*-imidazoles.

Materials and methods. The study was performed on white laboratory female BALB/c mice ($n=57$) and male C57Bl/6 mice ($n=66$). Acute toxicity was assessed according to the interstate standard GOST 32644-2014 with histological evaluation of internal organs. Endothelial dysfunction was modeled by 7-day intraperitoneal administration of *N*-nitro-*L*-arginine methyl ester (L-NAME). The studied small molecules were administered intragastrically using a probe. To assess the endothelial protective effect, the levels of systolic and diastolic blood pressure were evaluated, as well as the coefficient of endothelial dysfunction; for the cardioprotective effect, the results of stress tests on the myocardium were evaluated.

Results. The study of acute toxicity of the studied small molecules allowed us to classify them as class 4 and 5. The administration of compounds **1(a-d)** and **2(a-c)** to mice at a dose equal to 1/10 of LD₅₀ led to changes in blood pressure and restoration of the dynamics of pharmacological tests in response to the administration of acetylcholine and sodium nitroprusside. Molecules **1b** and **2c** showed statistically significant endothelial protective activity in 3 doses (1/10, 1/50 and 1/100 of LD₅₀). Also, these hit compounds demonstrated cardioprotective effects, recorded by the restoration of the functional capabilities of the myocardium in response to load and in the adrenoreactivity test, and to a lesser extent, during resistance exercise.

Conclusion. The studied compounds have low toxicity and have endothelial- and cardioprotective effects. This study may contribute to the formation of an idea about further directions in the study of the pharmacological activity of these molecules from the group of phenolic and thiophenolic derivatives of 2*H*-imidazoles.

Keywords: azaheterocyclic compounds; small molecules; endothelial dysfunction; imidazoles; phenols; thiophenols

Abbreviations: ED — endothelial dysfunction; CVD — cardiovascular diseases; L-NAME — *N*-nitro-*L*-arginine-methyl ester; LD₅₀ — median lethal dose; NO — nitric oxide; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; CED — coefficient of endothelial dysfunction; ACh — acetylcholine; SNP — sodium nitroprusside.

ВВЕДЕНИЕ

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) вносит значительный вклад в развитие социально-значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Поиск эффективных методов фармакологической терапии и профилактики данной патологии чрезвычайно актуально в настоящее время. Различные факторы риска, такие как гиперхолестеринемия, гомоцистеинемия, гипергликемия, гипертония, курение, воспаление и старение, способствуют развитию ЭД. В патогенезе таких заболеваний, как артериальная гипертония, атеросклероз, сахарный диабет и многие др., главную роль играет нарушение структуры и функции эндотелия. Любое нарушение, влияющее на равновесие эндотелия как физического барьера, а также на метаболизм, синтез и выделение биологически активных веществ,

может способствовать развитию ЭД, что приводит к прогрессированию ССЗ [1, 2]. Очевидно, что в ЭД вовлечены множественные механизмы, а именно воспаление, увеличение активных форм кислорода, клеточный апоптоз, увеличение выработки вазоконстрикторов, снижение выработки вазодилататоров и ремоделирование сосудов. Однако снижение биодоступности оксида азота (NO), по-видимому, играет центральную роль в развитии данной патологии [3, 4].

Во всем мире исследователи находятся в постоянном поиске новых биологически активных молекул для разработки на их основе препаратов для лечения широкого спектра социально-значимых заболеваний, включая сердечно-сосудистые патологии. Особое значение при этом имеют химико-фармацевтические препараты на основе малых органических молекул.

Малые молекулы — это низкомолекулярные химические соединения, обладающие способностью регулировать или воздействовать на те или иные биологические процессы. Среди множества известных веществ особое место по праву занимают азагетероциклические шести- и пятичленные системы, на основе которых создано большое количество известных и эффективных химико-фармацевтических препаратов [5]. Среди пятичленных молекул в последнее время особого внимания заслуживают бифункциональные производные на основе имидазолов, модифицированные различными биогенными фрагментами (аминами, карбоксильными группами, фенолами, индолами и их другими аналогами), которые используются в терапии воспалительных, вирусных, бактериальных, нейродегенеративных и других патологических процессов [6, 7]. При этом особое внимание исследователи обращают на то, чтобы методы получения данных молекул были эффективными, экономичными, экологичными, а также соответствовали принципам «зеленой химии» [8, 9].

Стоит отметить, что на данный момент не существует таргетных препаратов, направленных на коррекцию ЭД. Используются плейотропные эффекты известных лекарств, которые параллельно с основной функцией благоприятно влияют на эндотелий. Малые молекулы, влияющие одновременно на несколько мишеней, участвующих в патогенезе ЭД (мультитаргетные соединения), являются наиболее многообещающими. Учитывая главенствующую роль снижения биодоступности NO в развитии ЭД, малые молекулы для лечения данной патологии должны быть способны восстанавливать уровень NO в эндотелии [10]. Таким образом, синтезирование малых молекул, влияющих на различные пути в патогенезе развития ЭД, является многообещающим в современной терапии ССЗ.

ЦЕЛЬ. Исследование острой токсичности, эндотелио- и кардиопротективной активности *in vivo* синтезированных малых молекул из группы фенольных и тиофенольных производных 2*H*-имидазолов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Фенольные и тиофенольные производные 2*H*-имидазолов **1(a–d)** и **2(a–c)** были синтезированы в соответствии с опубликованными ранее работами [11, 12]. Ранее неописанная гидрохлоридная соль **1b** была выделена и охарактеризована методами ЯМР и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа.

Животные

Исследование проводили с ноября 2023 по апрель 2024 года. Изучение острой токсичности

выполняли на белых лабораторных мышах линии BALB/c (виргинных самках) ($n=57$, по 3 мыши в клетке). Фармакологическую активность изучали на лабораторных мышах-самцах линии C57Bl/6 ($n=66$, по 6 мышей в клетке). Животных в эксперимент брали в возрасте 8–10 нед., массой 18–22 г, без внешних признаков заболевания. Все лабораторные животные были получены из питомника НИУ «БелГУ». После прохождения 14-дневного карантинного режима мыши были стратифицированы по массе и рассажены в отдельные клетки. Животные содержались в условиях стандартной биологически чистой экспериментальной комнаты. Кормление проводили в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными». Суточный рацион на всем протяжении исследования включал гранулированный корм (ГОСТ 50258-92) и фильтрованную обеззараженную УФ-облучением воду. За 4 ч до введения исследуемых субстанций все подопытные животные подвергались полной пищевой депривации со свободным доступом к воде, подачу корма возобновляли через 2 ч после того, как исследуемое вещество было введено. Накануне дня некропии в 16:00 животных лишали корма со свободным доступом к воде. Эксперименты проведены с соблюдением требований Федерального закона от 27.12.2018 № 498-ФЗ «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации», правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и ГОСТ Р 53434-2009), Директивы Европейского сообщества (86/609 EC), Правил международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997) и Правил надлежащей лабораторной практики (утв. приказ МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г.). Все эксперименты *in vivo* были проведены на базе НИУ «БелГУ». Проведение исследования одобрено комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных НИУ «БелГУ», экспертное заключение № 01-07и/23 от 10.07.2023 г.

Исследование острой токсичности синтезированных малых молекул

При исследовании острой токсичности 7 соединений **1(a–d)** и **2(a–c)** соблюдался межгосударственный стандарт ГОСТ 32644-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность — метод определения класса острой токсичности» (OECD, Test No. 423). По результатам указанных работ определялся класс токсичности в соответствии с согласованной на глобальном уровне системой классификации

опасности и маркировки химической продукции, вызывающей острую токсичность и диапазон доз для последующего определения LD₅₀. Структурные формулы исследуемых образцов представлены на рисунке 1.

На базе ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» был проведён предварительный этап изучения синтезированных фенольных и тиофенольных производных 2*H*-имидазолов **1(a-d)** и **2(a-c)**. Были получены результаты исследований острого токсического действия *in vitro* фармацевтических субстанций. Исходя из полученных данных, было выдвинуто предположение о низкой опасности острой токсичности субстанций, что и легло в основу выбора начальной дозы — 2000 мг/кг для настоящего исследования. Согласно представленным данным о растворимости исследуемых соединений, полученных в ходе предварительных исследований, для внутрижелудочного введения препаратов в качестве растворителя использовали водный раствор диметилсульфоксида (в соотношении 1:1). Изучаемые вещества вводились в объеме 0,05 мл/10 г массы одной дозой с помощью атравматичного желудочного зонда. Измерение массы тела животных и приготовление дозы осуществляли непосредственно перед введением препарата.

Изучение острой токсичности проводилось на мышах линии BALB/c, которых группировали по 3 особи в клетке на каждый этап эксперимента (*n*=57). Наблюдение за животными осуществлялось на протяжении 14 дней. В течение 2 ч после введения дозы препарата каждая особь находилась под индивидуальным непрерывным наблюдением. Затем до 12 ч от момента введения исследуемой дозы периодичность индивидуального обследования составляла каждые 60 мин, в дальнейшем ежедневно утром и вечером все 14 дней. Наблюдение включало оценку общего состояния с фиксацией клиники отравления (изменения кожи и шерсти, глаз и слизистых оболочек, оценка дыхательной, кровеносной, вегетативной и центральной нервной систем, а также соматомоторную активность и характер поведения) и подсчёт числа животных, погибших в ходе эксперимента.

Умерших в ходе эксперимента животных подвергали вскрытию, выживших животных в конце эксперимента гуманным способом умерщвляли (передозировка этиловым эфиром) и подвергали аутопсии. Полученные органы и ткани фиксировали в 10% забуференном формалине. После макроскопической оценки проводилась гистологическая вырезка материала с последующей проводкой по стандартной схеме с помощью аппарата «АГТ-11 ФМП» (Россия).

После проводки выполнялась заливка парафином с формированием блоков при помощи заливочной станции «MPS/P2 SLEE medical GmbH» (Германия). Готовые парафиновые блоки подвергались микротомированию с использованием роторного микротом «RMD-3000» (Россия). Микротомные срезы помещали на предметные стекла с адгезивным покрытием, после чего в автоматизированном мультистейнере «Гистопроцессор TLP-144» (Россия) выполнялась стандартная гистологическая окраска — гематоксилин+эозин. Окрашенные срезы оценивали с помощью микроскопа «Nikon Eclipse E200» (Япония).

Исследование эндотелиопротективной активности полученных малых синтезированных молекул на модели L-NAME

Группы животных включали в себя интактную группу (*n*=6, без введения препаратов и моделирования патологии), контрольную группу (*n*=6, с моделирование L-NAME-индуцированной ЭД без фармакологической коррекции) и группы с L-NAME-индуцированной ЭД с фармакологической коррекцией исследуемыми веществами (*n*=66, по 6 особей в группе, на первом этапе 7 групп, на втором этапе 4 дополнительные группы).

Для моделирования ЭД применяли индуктор ЭД — неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME, Sigma Aldrich, США), который вводился ежедневно 1 р/сут внутрибрюшинно в дозе 60 мг/кг в течение недели.

С целью коррекции ЭД синтезированные малые молекулы **1(a-d)** и **2(a-c)** вводили 1 р/сут внутрижелудочно с использованием зонда для мелких лабораторных животных в течение 7 сут. Контрольной группе вводили внутрижелудочно воду для инъекций в объеме 0,05 мл/10 г массы. Развитие ЭД у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали путём динамического неинвазивного измерения кровяного давления на хвосте грызунов, а также используя расчётный коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД).

Измерение давления производили трёхкратно, в день выведения животных из эксперимента на аппарате «Систола» фирмы Нейроботикс (Москва, Зеленоград). Аппаратно-программный комплекс имеет встроенную помпу, которая автоматически нагнетает давление в хвостовой манжете до прекращения пульсаций кровотока, а затем, медленно снижая давление, измеряет систолическое и диастолическое значение на основе показаний инфракрасного датчика пульса, надеваемого на хвост животного после манжеты. Предварительно животное фиксировалось с использованием рестрейнера «Теремок» фирмы Нейроботикс (Москва, Россия), а затем подогревалось до

температуры 32–37°C в течение 10–15 мин, находясь на нагревательной платформе «Флогистон» фирмы Нейроботикс (Москва, Россия). Это позволило обеспечить циркуляцию крови в хвостовых сосудах в нужном объеме и стабилизировать кровоток. Полученные гемодинамические показатели с помощью программного обеспечения «Систола» (Версия 1.3.1) отражались в виде графиков записи кривой артериального давления и пульса и использовались в дальнейшем для оценки результатов эксперимента.

Мышам на 8 сут эксперимента после предварительной наркотизации золазепамом (Virbac, Россия) 2,5 мг/100 г + ксилазин (Биогель (Беларусь) 2 мг/100 г внутривенно измеряли скорость кровотока в сонной артерии с последующим проведением внутривенных функциональных проб с ацетилхолином (АХ) и нитропруссидом натрия (НП), которые используют для оценки эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации соответственно. Показатели гемодинамики измеряли непрерывно посредством периваскулярного датчика флоуметра «Transonic Systems» фирмы BIOPAC Systems (США). Полученные данные оценивали в программе «AcqKnowledge». КЭД является отношением площади треугольника над кривой восстановления скорости кровотока в ответ на введение НП (S(НП)) к площади треугольника над кривой восстановления скорости кровотока в ответ на введение АХ, т.е. $S(АХ)/КЭД = S(НП)/S(АХ)$ (Рис. 2).

Исследование кардиопротективной активности полученных малых синтезированных молекул

Изучение сократимости миокарда после моделирования патологии проводили у наркотизированных мышей, находящихся на управляемом дыхании. Полость левого желудочка зондировали иглой через верхушку сердца и посредством датчика RX104A «Biopac Systems, Inc.» (США) и с помощью компьютерной программы «Biopac Systems, Inc.» (США) регистрировали показатели кардиогемодинамики (давление в левом желудочке, частоту сердечных сокращений — ЧСС). Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных проводили нагрузочные пробы: с нагрузкой объемом, пробу на адренореактивность (внутривенное одномоментное введение раствора адреналина гидрохлорида 1,0–5 моль/л), с нагрузкой сопротивлением (пережатие восходящей аорты на 30 сек).

Статистическая обработка результатов

Все полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета программ Microsoft Excel 2010. Используя методы описательной статистики данные были проверены на соответствие закону нормального распределения

с применением критерия Шапиро–Уилка. Также рассчитывали относительные и средние величины (среднее арифметическое [M], медиана [Me], стандартное отклонение [SD], межквартильный интервал). При нормальном распределении данные были представлены в виде $M \pm SD$. Учитывая нормальный тип распределения данных для сравнения двух выборок использовался критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Острая токсичность

В группе, получавшей 2000 мг/кг **1a** через 30 мин. после затравки препаратом, наблюдались нелетальные признаки токсичности с угнетением общей активности животных, двусторонний птоз. Патологическая симптоматика полностью регрессировала к концу 2 ч после острой затравки. В течение последующих 6 сут периода наблюдения животные оставались подвижными, адекватно реагировали на внешние раздражители и манипуляции с ними. Однако на 7 сут после затравки активность животных снижалась, животные отказывались от еды, отмечалось прогрессивное снижение реакции на внешние раздражители, сгорбленная поза, взъерошенность шерстяного покрова, очаги алопеции. На 2 этапе был зафиксирован 1 летальный исход (на 12 сут) после затравки препаратом. Выжившие животные оставались вялыми и малоподвижными на протяжении всего оставшегося периода наблюдения. При патологоанатомическом исследовании обращало на себя внимание изменения паренхимы почек в виде тяжелой зернистой и гиалиново-капельной дистрофии эпителия извитых канальцев (Рис. 3), также в печени отмечалась умеренная зернистость гепатоцитов со смазанными печеночными балками и полнокровными синусоидами. Гистологическая картина позволяет заключить, что препарат **1a** в высоких дозах обладает умеренной пневмо- и гепатотоксичностью, и позволяет отнести его к 5 классу — $LD_{50} \approx 2500$ мг/кг.

Соединение **1b** в дозе 2000 мг/кг непосредственно после введения вызывало повышение общей активности животных, тахипноэ, явления одышки. Через 30 мин двигательное беспокойство сменялось заторможенностью, видимые слизистые и кожа приобретали цианотичный оттенок, шерстяной покров терял блеск, становился взъерошенным. В течение следующих 2 сут наблюдалось развитие тонико-клонических судорожных припадков, которые вызывали гибель животных. Выжившие животные были заторможены, отмечалась слабая реакция на световые, тактильные и звуковые раздражители, отмечалось увеличенное

потребление воды и сниженное потребление корма. Клиника острого отравления наблюдалась до 48 часов. После этого животное возвращалось к активной жизнедеятельности или погибало. В промежутке 10–16 ч после введения препаратов был зарегистрирован пик смертности подопытных животных. При дальнейшем наблюдении в течение 14 дней летальных исходов не зафиксировано.

При патоморфологическом исследовании наблюдались множественные кровоизлияния на слизистых и серозных оболочках внутренних органов, увеличение печени и изменение ее консистенции, на разрезе с сероватым оттенком, снижение воздушности легких. Микроскопически в печени обращало на себя внимание субтотальное нарушение гистоархитектоники, печёночные балки определялись с трудом, гепатоциты имели признаки тотальной тяжёлой баллонной дистрофии (Рис. 4). При этом в легких отмечался очаговый интерстициальный фиброз с полнокровием и мононуклеарной инфильтрацией. Введение 300 мг/кг соединения **1b** не вызывало патологической симптоматики в течение всего срока наблюдения. По результатам вскрытия каких-либо патологических изменений внутренних органов животных данной группы не было обнаружено, общая гистологическая картина соответствовала результатам контрольной группы. Таким образом соединение **1b** можно отнести к 4 классу токсичности — $LD_{50} \approx 2000$ мг/кг. В дозах, превышающих LD_{50} **1b**, обладает выраженным гепатотоксическим и умеренным пневмотоксическим действием.

При введении максимальной дозы вещества **1c** начальные признаки отравления появлялись через 30 мин. Признаки отравления включали в себя 2–3 минутный период выраженного беспокойства, тахипноэ, нарушение координации движений, сменяемые состоянием общей заторможенности, снижением двигательной активности, угнетением поведенческих и исследовательских реакций. Однако в течение последующих 2 сут активность восстанавливалась. При динамическом наблюдении в течение последующих 14 сут на (7 и 8 сут) были зафиксированы летальные исходы у части животных. Однократное введение 300 мг/кг соединения **1c** не вызывало патологической симптоматики в течение всего срока наблюдения. По результатам вскрытия каких-либо патологических изменений внутренних органов животных данной группы не было обнаружено, общая гистологическая картина соответствовала результатам контрольной группы. Таким образом соединение **1c** можно отнести к 4 классу токсичности — $LD_{50} \approx 1000$ мг/кг.

При исследовании соединения **1d** в дозе 2000 мг/кг сразу непосредственно после введения наблюдалось выраженное беспокойство подопытных животных, в течение следующих 15–20 мин нарастала частота дыхательных

движений, мышцы стояли на задних лапах иногда с опорой на стенки клетки, наблюдалось втяжение межреберных промежутков при дыхании. Через 40 мин возбуждение сменялось состоянием общей заторможенности, снижением двигательной активности, угнетением поведенческих и исследовательских реакций, наблюдался акроцианоз. Летальные исходы фиксировались в промежутке 3–4 ч после затравки препаратом. При аутопсии наблюдались признаки общего острого венозного полнокровия, характеризующегося плазморрагиями и отёком, множественными диапедезными кровоизлияниями и некротическими изменениями в паренхиматозных органах (Рис. 5). Введение 300 мг/кг соединения **1d** не вызывало патологической симптоматики в течение всего срока наблюдения. По результатам вскрытия каких-либо патологических изменений внутренних органов животных данной группы не было обнаружено, общая гистологическая картина соответствовала результатам контрольной группы. Таким образом соединение **1d** можно отнести к 4 классу токсичности — $LD_{50} \approx 500$ мг/кг. В дозах, превышающих LD_{50} **1d** оказывает токсическое поражение сердечной мышцы, приводящее к острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Непосредственно после введения соединения **2a** в дозе 2000 мг/кг у животных наблюдалось увеличение количества актов груминга. Спустя 10–15 мин наблюдались симптомы конъюнктивита (отёк и гиперемия век). Через 40 мин после затравки препаратом активность животных снижалась, уменьшались показатели ориентировочно-исследовательской активности (уменьшение количества стоек), наблюдались признаки центрального угнетающего действия (уменьшение количества актов дефекации). Клиника острого отравления наблюдалась до 24 часов. Один летальный исход был зафиксирован через 10 ч после введения препарата. В дальнейшем животное возвращалось к активной жизнедеятельности. При аутопсии патологических изменений внутренних органов животных данной группы не было обнаружено, общая гистологическая картина соответствовала результатам контрольной группы. Таким образом, соединение **2a** относится к 5 классу токсичности — $LD_{50} \approx 2500$ мг/кг. Введение высоких доз **2a** близких к LD_{50} оказывает токсическое действие на ЦНС с угнетением локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности.

В группе, получавшей 2000 мг/кг **2b** через 30 мин после затравки препаратом, наблюдались нелетальные признаки токсичности с угнетением локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности, а также развитие постурально-кинетиического тремора. Патологическая симптоматика полностью регрессировала к концу первых суток. В течение всего последующего

периода наблюдения животные оставались подвижными, адекватно реагировали на внешние раздражители и манипуляции с ними, летальных исходов зафиксировано не было. При патологоанатомическом исследовании препаратов желудка определялось хроническое активное воспаление в основании собственной пластинки и в подслизистом слое (Рис. 7), в остальном результаты аутопсии не имели отличий от контрольной группы, что свидетельствует о местнораздражающем действии соединения **2b** и низкой общей токсичности и позволяет отнести его к 5 классу — $LD_{50} \approx 5000$ мг/кг.

Однократное внутрижелудочное введение 2000 мг/кг **2c** спустя 40–45 мин приводило к снижению локомоторной активности животных, заторможенности, шерстяной покров становился взъерошенным, отмечалось увеличение частоты актов дыхания. К концу первых суток видимая кожа и слизистые приобретали желтушный оттенок. В промежутке 20–24 ч после введения препарата был зарегистрирован пик смертности подопытных животных. Выжившие животные оставались вялыми и малоподвижными в течение 2–3 сут после острой затравки, отдельные животными оставались вялыми на протяжении всего периода наблюдения. При аутопсии обращали на себя внимание иктеричность серозных и слизистых оболочек внутренних органов, увеличение размеров и плотности печени, на разрезе печень имела сероватый цвет. При гистологическом исследовании обращали на себя внимание субтотальное нарушение гистоархитектоники печени, печёночные балки были резко сглажены, границы между гепатоцитами практически не определялись. Гепатоциты отличались крайним полиморфизмом с выраженной балонной дистофией; ядра с плотным хроматином, встречались также ядра пикнотического вида. В дополнении отмечалась неоднородная интерстициальная мононуклеарная инфильтрация, а также умеренное полнокровие. После затравки 300 мг/кг **2c** через 40 мин наблюдались признаки токсичности с угнетением общей активности. Зафиксирован 1 летальный исход на первом этапе исследования после 36 ч затравки.

Активность выживших животных полностью восстанавливалась на 5–6 сут. При патоморфологическом исследовании у умершей мыши отмечались признаки токсического поражения печени, у выживших животных наблюдалось выраженное нарушение гистоархитектоники печёночной ткани с центростремительным полнокровием, без признаков некроза (Рис. 7). На основании результатов проведённого исследования можно заключить, что препарат обладает выраженной гепатотоксичностью и его можно отнести к 4 классу — $LD_{50} \approx 1000$ мг/кг.

Результаты оценки класса токсичности исследуемых соединений представлены в таблице 1.

Оценка эндотелиопротективной активности малых синтезированных молекул на модели L-NAME

Моделирование ЭД, индуцированной введением L-NAME, способствовало формированию артериальной гипертензии и росту систолического артериального давления (САД) более чем в 1,35 раза (табл. 2), что приводило к изменению фармакологических проб в ответ на введение АХ и НП. О развитии указанных изменений свидетельствовал статистически достоверный ($p < 0,05$) рост КЭД более чем в 4 раза по сравнению с интактными животными.

Введение половозрелым мышам-самцам соединений **1(a–d)** и **2(a–c)** в дозах, равных 1/10 от LD_{50} , приводило к изменению уровня АД и восстановлению динамики фармакологических проб в ответ на введение АХ и НП. Данная доза была выбрана, так как она соответствует общепринятой в практике при проведении скрининговых исследований фармакологической активности новых соединений¹. Статистически достоверная разница по снижению уровней АД наблюдалась для соединений с лабораторными шифрами **1b** и **2c** ($p < 0,05$). Сопоставимая динамика отмечалась и по показателю КЭД.

На следующем этапе производилась предварительная оценка эффективности 2 соединений-хитов (наиболее активных соединений) в 3 дозах: первая доза соответствовала 1/10 от LD_{50} , вторая доза — 1/50 от LD_{50} и третья — 1/100 от LD_{50} . Выбор указанных диапазонов обусловлен химической структурой вещества, особенностью исследования фармакологической активности соединений, а также необходимостью, при внедрении их в клиническую практику, длительного приёма препаратов на основе исследуемых соединений². Исследуемые дозы для каждого соединения указаны в таблице 3.

Результаты данной серии экспериментов продемонстрировали высокую эндотелиопротективную активность соединений **1b** и **2c** в дозе 1/10 и 1/50 от LD_{50} по динамике уровней САД и ДАД ($p < 0,05$), а также по показателю КЭД в дозе 1/10 и 1/100 от LD_{50} для соединения **1b** и в дозе 1/10 от LD_{50} для соединения **2c** ($p < 0,05$; табл. 4).

По результатам указанных данных по показателю КЭД, для каждого из соединений-хитов была рассчитана LD_{50} при экспериментальном моделировании L-NAME индуцированного дефицита NO (по методу Б.М. Штабского): для **1b** — 86,67 мг/кг, для **2c** — 28,33 мг/кг [13].

¹ Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Капанадзе Г.Д., Ревякин А.О., Семенов Х.Х., Болотова В.Ц., Дуля М.С. Методические рекомендации Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств. Москва: Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства (Светлые горы), 2017. 97 с. EDN: ZQZMGP

² Там же.

Исследуемые азазетероциклические соединения ряда 2H-имидазола

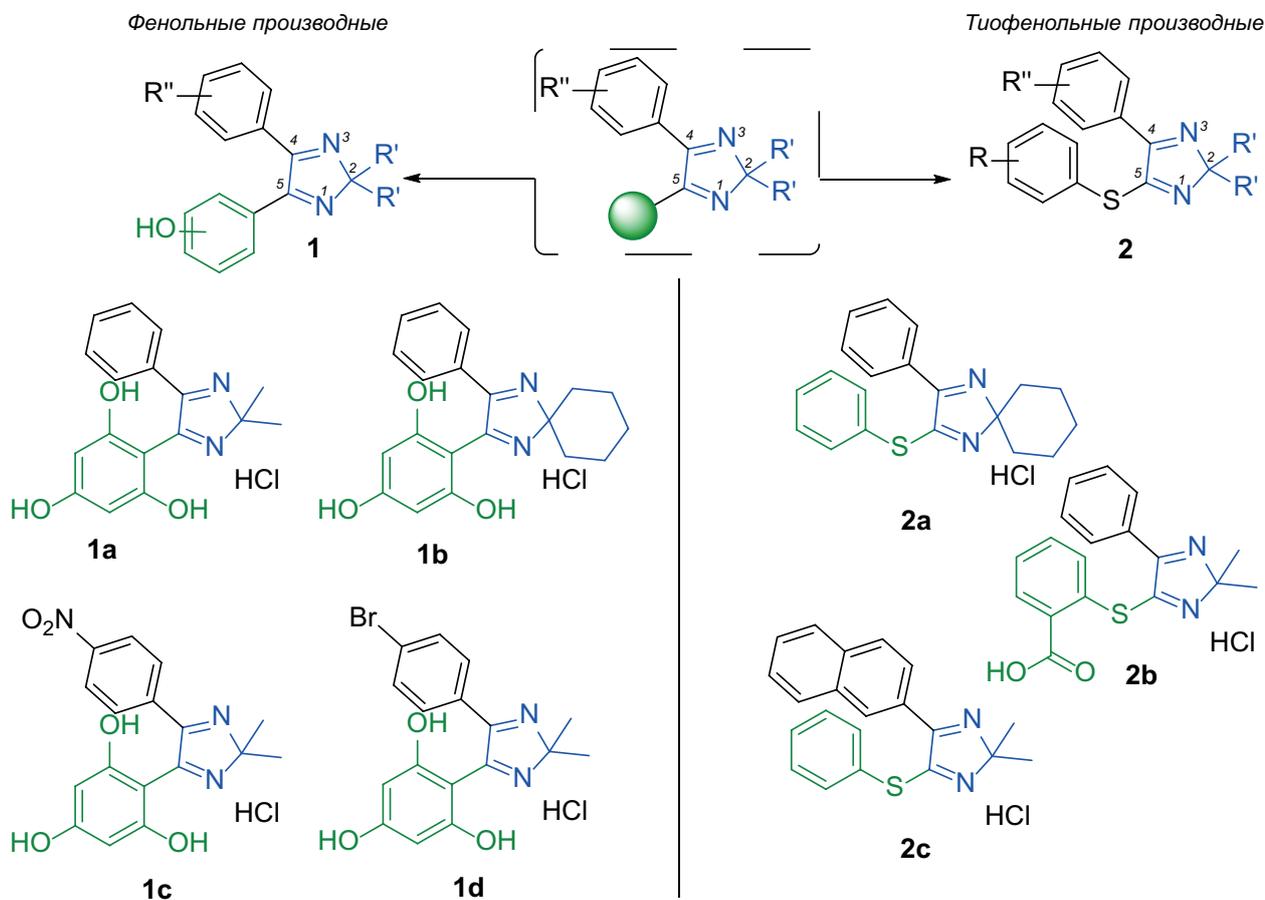


Рисунок 1 – Структуры исследуемых фенольных и тиофенольных производных 2H-имидазола.

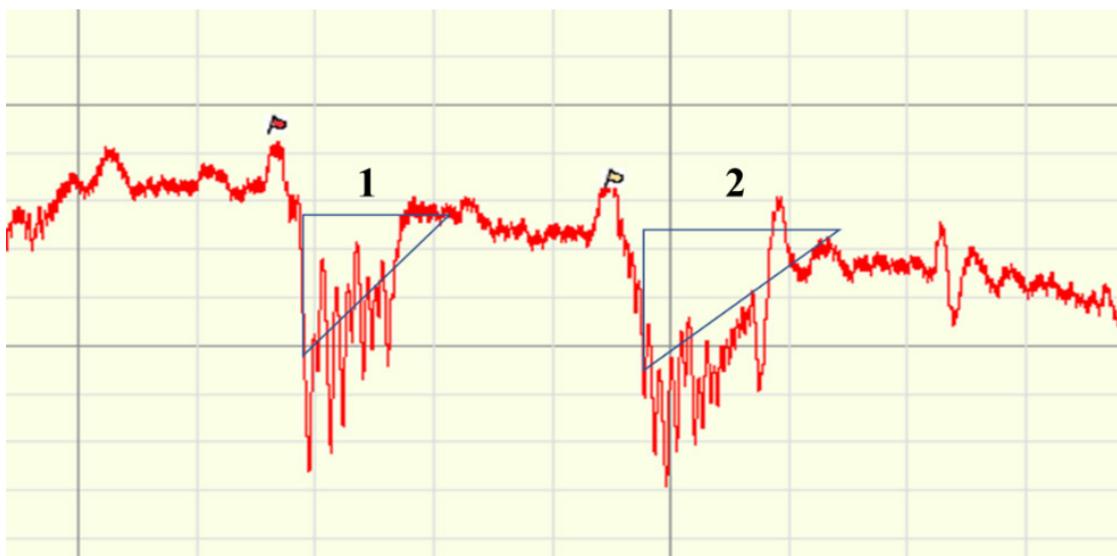


Рисунок 2 – Динамика скорости кровотока при определении коэффициента эндотелиальной дисфункции у intactных животных.

Примечание: 1 — при введении ацетилхолина; 2 — при введении нитропруссиде натрия.

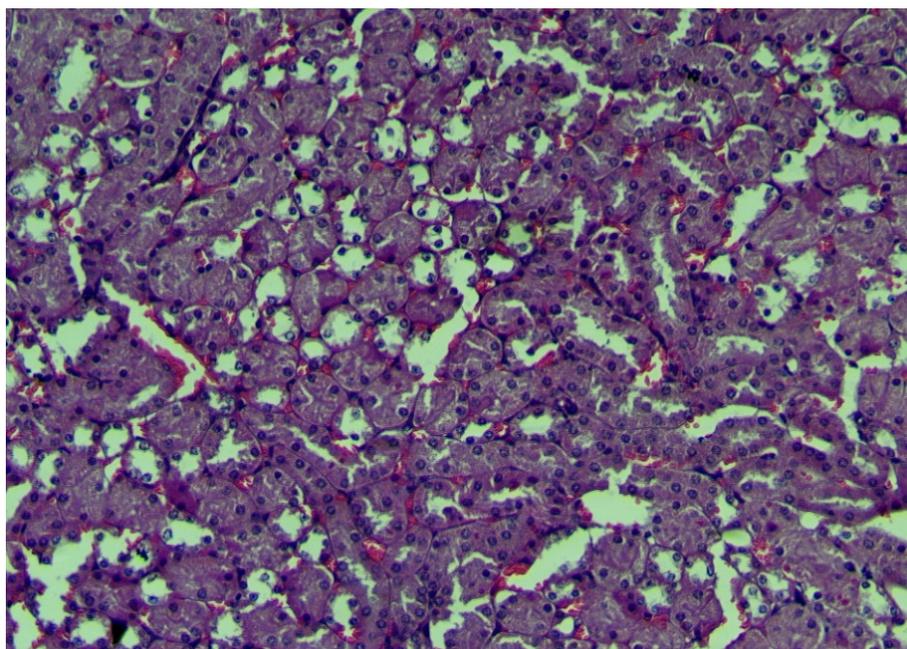


Рисунок 3 – Гистологическое строение паренхимы почек мыши после перорального введения 1a в дозировке 2000 мкг/кг. Окраска гематоксилин+эозин, ×200.

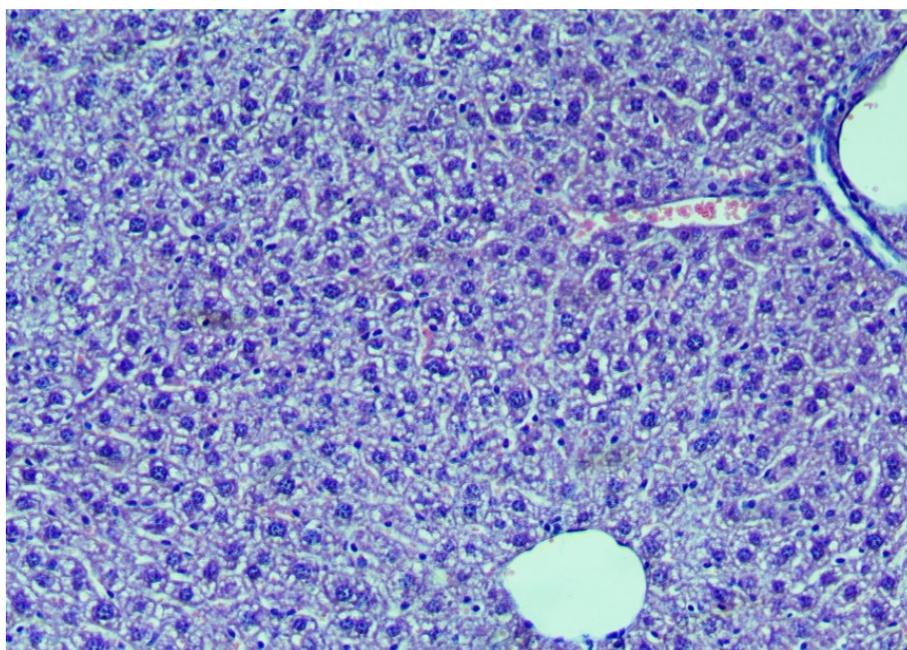


Рисунок 4 – Гистологическое строение печени мыши после перорального введения 1b в дозировке 2000 мкг/кг. Окраска гематоксилин+эозин, ×200.

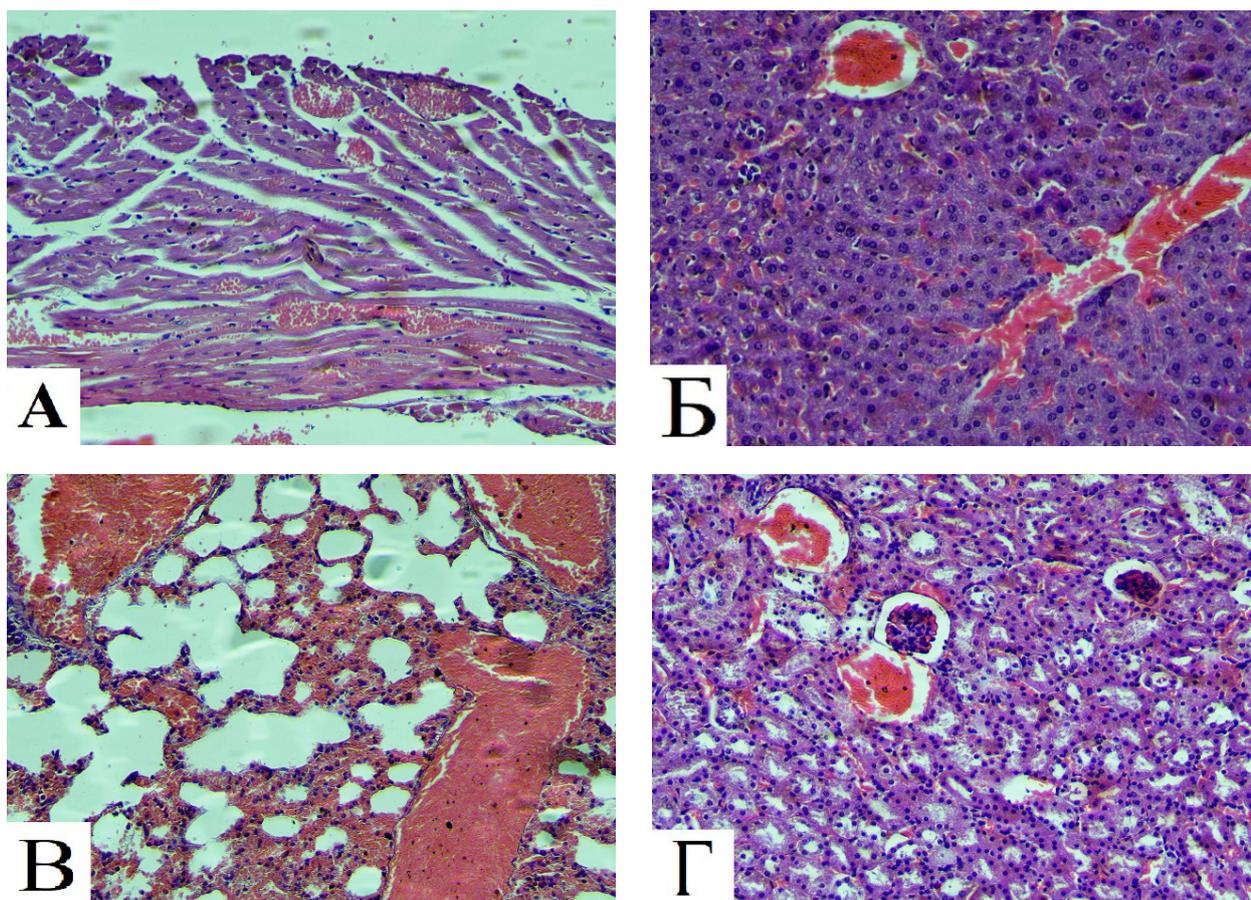


Рисунок 5 – Венозное полнокровие в паренхиматозных органах мыши после перорального введения 1d в дозировке 2000 мкг/кг. Окраска гематоксилин+эозин, ×200.
Примечание: А — миокард; Б —печень; В — легкое; Г — почка.

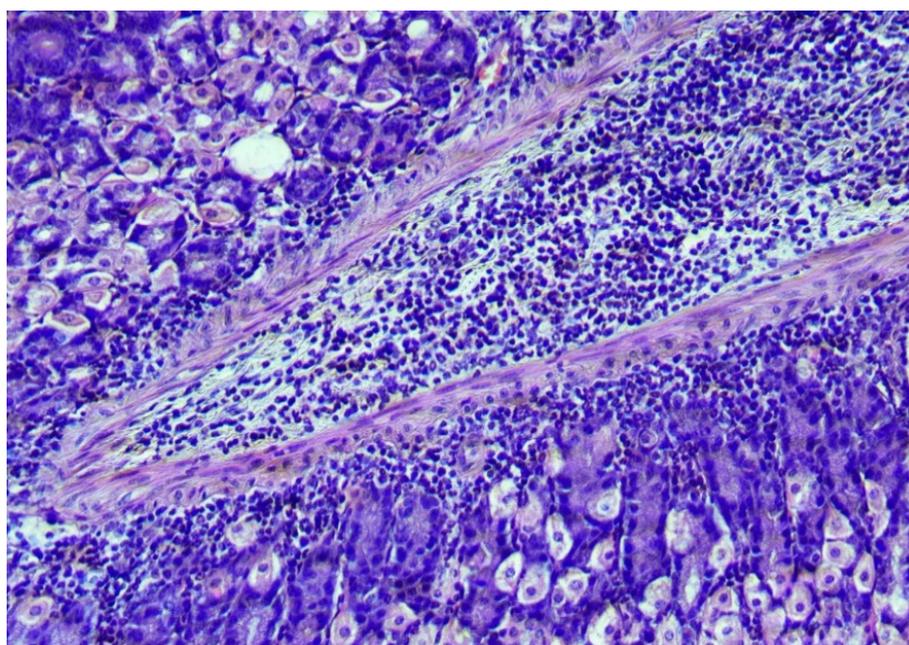


Рисунок 6 – Гистологическое стенки желудка мыши после перорального введения 2b в дозировке 2000 мкг/кг. Окраска гематоксилин+эозин, ×200.

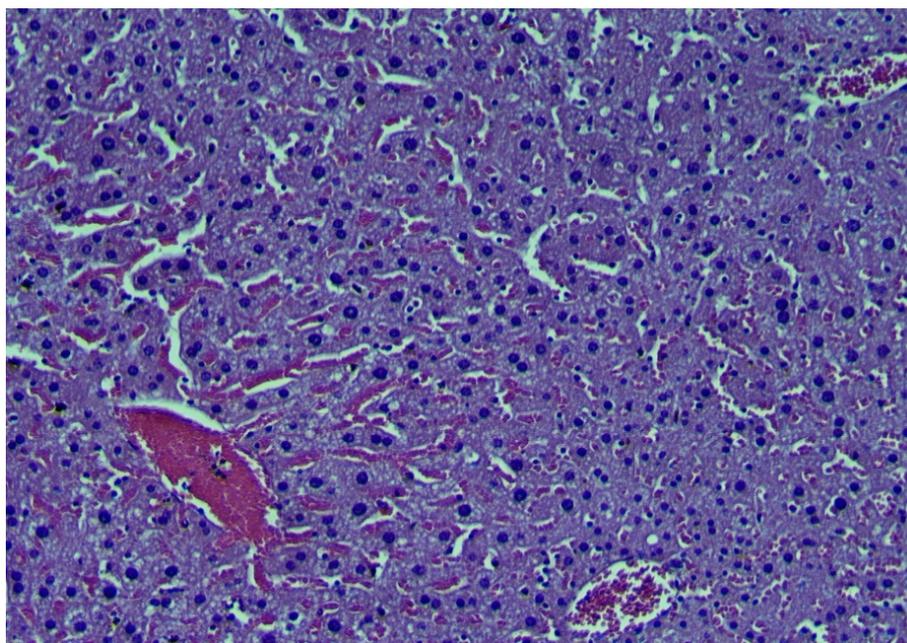


Рисунок 7 – Гистологическое строение печени мыши после перорального введения 2с в дозировке 2000 мкг/кг. Окраска гематоксилин+эозин, $\times 200$.

Таблица 1 – Результаты оценки класса токсичности исследуемых соединений

Шифр соединения	Число умерших животных			Класс токсичности	Значение LD ₅₀
	2000 мг/кг	300 мг/кг	50 мг/кг		
1a	0/1	–	–	класс 5: 2000–5000 мг/кг	2500 мг/кг
1b	1/2	0/0	–	класс 4: 300–2000 мг/кг	2000 мг/кг
1c	2	0/0	–	класс 4: 300–2000 мг/кг	1000 мг/кг
1d	3	0/0	–	класс 4: 300–2000 мг/кг	500 мг/кг
2a	1/0	–	–	класс 5: 2000–5000 мг/кг	2500 мг/кг
2b	0/0	–	–	класс 5 или не классифицируется >2000 мг/кг	5000 мг/кг
2c	2	1/0	–	класс 4: 300–2000 мг/кг	1000 мг/кг

Таблица 2 – Систолическое и диастолическое артериальное давление и коэффициент эндотелиальной дисфункции в экспериментальных группах (M \pm SD)

Группа (n=6)	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	КЭД
Интактные	106,5 \pm 3,5	64,3 \pm 3,3	1,01 \pm 0,1
L-NAME	147,5 \pm 4,2	89,5 \pm 3,8*	4,15 \pm 0,5*
L-NAME+1a	137,3 \pm 9,7*	84,5 \pm 6,0*	3,38 \pm 1,1*
L-NAME+1b	118,7 \pm 7,7**	72,8 \pm 5,1**	1,47 \pm 0,4**
L-NAME+1c	132,8 \pm 9,39*	83,8 \pm 6,3*	2,90 \pm 0,8*
L-NAME+1d	136,3 \pm 8,4*	83,2 \pm 11,5*	3,57 \pm 0,7*
L-NAME+2a	129,2 \pm 8,6*	83,2 \pm 7,9*	2,87 \pm 0,9*
L-NAME+2b	130,5 \pm 8,4*	85,5 \pm 6,3*	3,31 \pm 0,9*
L-NAME+2c	119,8 \pm 8,2**	72,2 \pm 6,1**	1,85 \pm 0,6**

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

* $p < 0,05$ при сравнении с группой интактных животных; ** $p < 0,05$ при сравнении с группой L-NAME.

Таблица 3 – Диапазон доз исследуемых соединений для проведения исследований фармакологической активности на животных моделях эндотелий-ассоциированной патологии

Шифр соединения	Предварительное значение LD ₅₀	1/10 от LD ₅₀	1/50 от LD ₅₀	1/100 от LD ₅₀
1a	2500 мг/кг	250 мг/кг	-	-
1b	2000 мг/кг	200 мг/кг	40 мг/кг	20 мг/кг
1c	1000 мг/кг	100 мг/кг	-	-
1d	500 мг/кг	50 мг/кг	-	-
2a	2500 мг/кг	250 мг/кг	-	-
2b	5000 мг/кг	500 мг/кг	-	-
2c	1000 мг/кг	100 мг/кг	20 мг/кг	10 мг/кг

Примечания: * $p < 0,05$ при сравнении с группой интактных животных; ** $p < 0,05$ при сравнении с группой L-NAME.

Таблица 4 – Систолическое и диастолическое артериальное давление и коэффициент эндотелиальной дисфункции в экспериментальных группах соединений-хитов (M±m)

Группа (n=6)	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	КЭД
Интактные	106,5±3,5	64,3±3,3	1,01±0,1
L-NAME	147,5±4,2*	89,5±3,8*	4,15±0,5*
L-NAME+ 1b , 200 мг/кг	118,7±7,7**	72,8±5,1**	1,47±0,4**
L-NAME+ 1b , 40 мг/кг	119,2±6,4**	72,8±4,7**	1,6±0,4*
L-NAME+ 1b , 20 мг/кг	124,2±6,1*	79,6±8,3*	2,3±0,6*, **
L-NAME+ 2c , 100 мг/кг	119,8±8,2**	72,2±6,1**	1,85±0,6**
L-NAME+ 2c , 20 мг/кг	121,2±7**	77±7,9**	1,6±0,5*
L-NAME+ 2c , 10 мг/кг	130,2±8,3*	79,2±3,7*	2,8±0,7*

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.
 * $p < 0,05$ при сравнении с группой интактных животных; ** $p < 0,05$ при сравнении с группой L-NAME.

Таблица 5 – Кардиопротективные эффекты изучаемых малых молекул при проведении нагрузочных проб в экспериментальных группах

Группа (n=6)	Нагрузка объёмом, мм рт. ст.	Адренореактивность, мм рт. ст.	Нагрузка сопротивлением, %
Интактные	140,3±6,3	199,70±4,7	87,3±4,5
L-NAME	203,9±7,2*	254,65±8,5*	65,0±5,5*
L-NAME+ 1b , 200 мг/кг	165,9±8,6**	216,63±10,7**	83,1±6,7
L-NAME+ 1b , 40 мг/кг	170,3±7,2**	214,82±10,5**	79,1±6,3
L-NAME+ 1b , 20 мг/кг	192,5±11,5*	225,38±8,9**	73,1±8
L-NAME+ 2c , 100 мг/кг	160,6±6,4**	207,65±9,2**	81,4±6,1
L-NAME+ 2c , 20 мг/кг	157,9±5,7**	210,58±10,7**	84,3±4,4**
L-NAME+ 2c , 10 мг/кг	186,2±2,6**	231,27±10,7*	76,8±4,8

Примечания: * $p < 0,05$ при сравнении с группой интактных животных; ** $p < 0,05$ при сравнении с группой L-NAME.

Оценка кардиопротективной активности малых синтезированных молекул

Кардиопротективные эффекты оценивались для соединений-хитов **1b** и **2c** на мышах с L-NAME индуцированной ЭД. Проводились нагрузочные пробы и оценивались САД в левом желудочке и ЧСС. При L-NAME-индуцированной ЭД у животных снижались функциональные возможности миокарда, о чем говорит более выраженный рост САД в левом желудочке при перегрузке объёмом — 203,9±7,2 мм рт.ст. у контрольной группы с введением L-NAME; 140,3±6,3 мм рт.ст. у интактной группы ($p < 0,05$). При проведении пробы

на адренореактивность также регистрировалось статистически значимое повышение левожелудочкового давления при моделировании ЭД — 254,65±8,5 мм рт.ст. у контрольной группы с введением L-NAME; 199,70±4,7 мм рт.ст. у интактной группы ($p < 0,05$). Проба с нагрузкой сопротивлением демонстрировала статистически достоверное падение частоты сократимости миокарда с 5 по 25 сек пережатия аорты в группе с моделированием L-NAME-индуцированной ЭД — 65,0±5,5%, в сравнении с интактной группой — 87,3±4,5% ($p < 0,05$). Соединения **1b** и **2c** продемонстрировали кардиопротективные эффекты, регистрируемые в

первую очередь повышением миокардиального резерва, восстановлением функциональных возможностей миокарда в ответ на нагрузку объемом и в пробе на адренореактивность, и в меньшей степени — при проведении нагрузки сопротивлением. Статистически значимые результаты соединения **1b** показало в 2 дозах — 1/10 от и 1/50 от LD₅₀ в пробе с нагрузкой объемом, и во всех 3 исследуемых дозах в пробе на адренореактивность по сравнению с группой L-NAME, достоверно снижая давление в левом желудочке ($p < 0,05$). Вещество **2c** продемонстрировало статистически значимый кардиопротекторный эффект в пробе с нагрузкой объемом во всех 3 исследуемых дозах и в 2 дозах — 1/10 и 1/50 от LD₅₀ в пробе на адренореактивность, снижая левожелудочковое давление ($p < 0,05$). В пробе с нагрузкой сопротивлением только соединение **2c** в дозе 1/50 от LD₅₀ достоверно увеличивало частоту сократимости миокарда с 5 по 25 сек пережатия аорты (табл. 5).

За последние десятилетия фармакологические вмешательства при данных патологиях значительно продвинулись вперед. Однако клиническое лечение ССЗ все еще довольно сложно, поскольку не существует признанного метода улучшения состояния всего сосудистого русла. Разработка лекарственных препаратов неотъемлемым образом связана с постоянным поиском, усовершенствованием существующих, а также развитием новых методов и подходов направленного конструирования молекул [14, 15].

В данном исследовании мы продемонстрировали эндотелио- и кардиопротективную активность новых синтезированных малых молекул из группы азаетероциклических соединений, предположительным механизмом которых является влияние на синтез или биодоступность NO в сосудистом русле. Примерами мишеней, которые участвуют в метаболизме NO, служат NOS (NO-синтаза) [16–18], аргиназа [19–21], DDAN (диметиларгининдиметиламиногидролаза) [22, 23], VEGFR2 (фактор роста эндотелия сосудов 2

типа), PDE5 (фосфодиэстераза 5 типа) [24, 25], B2AR (бета2-адренергический рецептор), ECE1 (эндотелин-превращающий фермент) [26], AT1 и AT2 (рецепторы ангиотензина 1 и 2) [27, 28], V4 [29]. Таким образом, возрастает интерес к поиску новых и изучению уже известных биомишеней и терапевтических стратегий для предотвращения и коррекции ЭД. Синтезирование малых молекул, влияющих на различные пути в патогенезе развития ЭД, является многообещающим в современной фармакологии ССЗ.

Ограничения исследования

Данное исследование выполнено на одной модели L-NAME-индуцированной ЭД. Для определения точного механизма действия исследуемых веществ требуется дальнейшее изучение их фармакологической активности на других моделях ЭД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированные малые молекулы из группы фенольных и тиофенольных производных 2*H*-имидазолов под шифрами **1(b–d)** и **2c** относятся к 4 классу токсичности, а **1a** и **2(a, b)** — к 5 классу. Результаты данной серии экспериментов продемонстрировали, что представленные молекулы обладают эндотелиопротективными свойствами в дозе 1/10 от LD₅₀. Наиболее активными на модели L-NAME-индуцированной ЭД оказались вещества **1b** и **2c**, которые в 3 дозах (1/10, 1/50 и 1/100 от LD₅₀) показали не только статистически достоверную эндотелио-, но и кардиопротекторную активность. Проведенное исследование позволит сформировать представления о дальнейших направлениях химического синтеза и последующего применения малых молекул из группы азаетероциклических соединений. Возможности и перспективы применения синтезированных малых молекул из группы азаетероциклов при сердечно-сосудистых патологиях, обусловленных ЭД, являются перспективной областью фармации и медицины.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта 23-63-10011 (Доступно по ссылке: <https://www.rscf.ru/project/23-63-10011/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.А. Пученкова — участие в исследовании острой токсичности, забор органов для микро- и макроскопического изучения, моделирование эндотелиальной дисфункции и проведение нагрузочных миокардиальных проб, написание текста статьи; О.В. Щерблыкина — участие в исследовании острой токсичности, забор органов для микро- и макроскопического изучения, моделирование эндотелиальной дисфункции и проведение нагрузочных миокардиальных проб, статистическая обработка результатов эксперимента; Д.А. Костина — моделирование эндотелиальной дисфункции и проведение нагрузочных

миокардиальных проб; А.А. Болгов — участие в исследовании острой токсичности, гистологическое исследование; П.Р. Лебедев — моделирование эндотелиальной дисфункции и проведение нагрузочных миокардиальных проб, формализация списка литературы; В.В. Молчанов — уход за животными, подготовка экспериментальных групп животных, введение препаратов; Т.Г. Покровская — консультация по вопросам проведения отдельных этапов экспериментальных работ, обеспечение качества исследования; М.В. Корокин — создание идеи, планирование исследования, консультация по вопросам проведения отдельных этапов экспериментальных работ, обеспечение качества исследования; Е.А. Никифоров, Н.Ф. Васькина, Т.А. Идрисов — синтез экспериментальных веществ; Т.Д. Мосеев, В.В. Мелехин — синтез экспериментальных веществ, написание статьи; М.В. Вараксин, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин — синтез экспериментальных вещества, консультация по вопросам проведения отдельных этапов экспериментальных работ. 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 и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Su J.B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment // *World J Cardiol.* – 2015. – Vol. 7, No. 11. – P. 719–41. DOI: 10.4330/wjc.v7.i11.719
2. Kolesnichenko P.D., Shcheblykin D.V., Demidenko A.N., Reznikov K.M., Azeez A.M.A., Zhuchenko M.A., Demchenko S.A., Shcheblykina O.V. Modeling L-name induced nitric oxide deficiency considering the the cardio- and endothelial protective effects // *Research Results in Pharmacology.* – 2019. – Vol. 11, No 4. – P. 1618–24. DOI: 10.31838/ijpr/2019.11.04.0320
3. Strassheim D., Verin A., Batori R., Nijmeh H., Burns N., Kovacs-Kasa A., Umapathy N.S., Kotamarthi J., Gokhale Y.S., Karoor V., Stenmark K.R., Gerasimovskaya E. P2Y Purinergic Receptors, Endothelial Dysfunction, and Cardiovascular Diseases // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, No. 18. – P. 6855. DOI: 10.3390/ijms21186855
4. Shcheblykin D.V., Bolgov A.A., Pokrovskii M.V., Stepenko J.V., Tsuverkalova J.M., Shcheblykina O.V., Golubinskaya P.A., Korokina L.V. Endothelial dysfunction: developmental mechanisms and therapeutic strategies // *Research Results in Pharmacology.* – 2022. – Vol. 8, No. 4. – P. 115–39. DOI: 10.3897/rrpharmacology.8.80376
5. Maujean T., Girard N., Ganesan A., Gulea M., Bonnet D. Three cheers for nitrogen: aza-DKPs, the aza analogues of 2,5-diketopiperazines // *RSC Adv.* – 2020. – Vol. 10, No. 71. – P. 43358–70. DOI: 10.1039/d0ra09457a
6. Rani N., Singh R., Kumar P. Imidazole and Derivatives Drugs Synthesis: A Review // *Curr Org Synth.* – 2023. – Vol. 20, No. 6. – P. 630–62. DOI: 10.2174/1570179420666221118100525
7. Cornec A.S., Monti L., Kovalevich J., Makani V., James M.J., Vijayendran K.G., Oukoloff K., Yao Y., Lee V.M., Trojanowski J.Q., Smith A.B 3rd, Brunden K.R., Ballatore C. Multitargeted Imidazoles: Potential Therapeutic Leads for Alzheimer's and Other Neurodegenerative Diseases // *J Med Chem.* – 2017. – Vol. 60, No. 12. – P. 5120–45. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00475
8. Ganesh K.N., Zhang D., Miller S.J., Rossen K., Chirik P.J., Kozłowski M.C., Zimmerman J.B., Brooks B.W., Savage P.E., Allen D.T., Voutchkova-Kostal A.M. Green Chemistry: A Framework for a Sustainable Future // *Environ Sci Technol.* – 2021. – Vol. 55, No. 13. – P. 8459–63. DOI: 10.1021/acs.est.1c03762
9. Zlotin S.G., Egorova K.S., Ananikov V.P., et al. The green chemistry paradigm in modern organic synthesis. *Russ Chem Rev.* – 2023. – Vol. 92, No. 12. – P. RCR5104.
10. Scioli M.G., Storti G., D'Amico F., Rodríguez Guzmán R., Centofanti F., Doldo E., Céspedes Miranda E.M., Orlandi A. Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9, No. 6. – P. 1995. DOI: 10.3390/jcm9061995
11. Moseev T.D., Nikiforov E.A., Varaksin M.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N. Metal-Free C-H/C-H Coupling of 2H-Imidazole 1-Oxides with Polyphenols toward Imidazole-Linked Polyphenolic Compounds // *J Org Chem.* – 2021. – Vol. 86, No. 19. – P. 13702–10. DOI: 10.1021/acs.joc.1c01796
12. Nikiforov E.A., Vaskina N.F., Moseev T.D., Varaksin M.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N. Metal-Free Eliminative C-H Arylthiolation of 2H-Imidazole N-Oxides with Thiophenols // *Chemistry.* – 2023. – Vol. 5, No. 3. – P. 1477–87. DOI: 10.3390/chemistry5030100
13. Штабский Б.М., Гжегоцкий М.И., Гжегоцкий М.Д., Кудрина В.Н., Маненко А.К., Федоренко В.И. К методике определения среднесмертельных доз и концентрации химических веществ // *Санитария и гигиена.* – 1980. – № 10. – С. 49–51.
14. Medina-Leyte D.J., Zepeda-García O., Domínguez-Pérez M., González-Garrido A., Villarreal-Molina T., Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutic Approaches // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, No. 8. – P. 3850. DOI: 10.3390/ijms22083850
15. Korokina L.V., Golubev I.V., Pokopejko O.N., Zagrebelnaya A.V., Demchenko S.A. Search for new pharmacological targets for increasing the efficiency of correction of cardiovascular diseases // *Research Results in Pharmacology.* – 2019. – Vol. 5, No. 3. – P. 67–77. DOI: 10.3897/rrpharmacology.5.39521
16. Cyr A.R., Huckaby L.V., Shiva S.S., Zuckerbraun B.S. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction // *Crit Care Clin.* – 2020. – Vol. 36, No. 2. – P. 307–21. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.009
17. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33, No. 7. – P. 829–37, 837a–837d. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304
18. Lind M., Hayes A., Caprnda M., Petrovic D., Rodrigo L., Krzuliak P., Zulli A. Inducible nitric oxide synthase: Good or bad? // *Biomed Pharmacother.* – 2017. – Vol. 93. – P. 370–5. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.06.036
19. Minozzo B.R., Fernandes D., Beltrame F.L. Phenolic Compounds as Arginase Inhibitors: New Insights Regarding Endothelial Dysfunction Treatment // *Planta Med.* – 2018. – Vol. 84, No. 5. – P. 277–95. DOI: 10.1055/s-0044-100398

20. Wang L., Bhatta A., Toque H.A., Rojas M., Yao L., Xu Z., Patel C., Caldwell R.B., Caldwell R.W. Arginase inhibition enhances angiogenesis in endothelial cells exposed to hypoxia // *Microvasc Res.* – 2015. – Vol. 98. – P. 1–8. DOI: 10.1016/j.mvr.2014.11.002
21. Kavalukas S.L., Uzgare A.R., Bivalacqua T.J., Barbul A. Arginase inhibition promotes wound healing in mice // *Surgery.* – 2012. – Vol. 151, No. 2. – P. 287–95. DOI: 10.1016/j.surg.2011.07.012
22. Dimitroulas T., Sandoo A., Kitas G.D. Asymmetric dimethylarginine as a surrogate marker of endothelial dysfunction and cardiovascular risk in patients with systemic rheumatic diseases // *Int J Mol Sci.* – 2012. – Vol. 13, No. 10. – P. 12315–35. DOI: 10.3390/ijms131012315
23. Lee T.S., Lu T.M., Chen C.H., Guo B.C., Hsu C.P. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction and accelerates atherosclerosis by disturbing the asymmetric dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminotransferase 2 pathway // *Redox Biol.* – 2021. – Vol. 46. – P. 102108. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102108
24. Kass D.A., Champion H.C., Beavo J.A. Phosphodiesterase type 5: expanding roles in cardiovascular regulation // *Circ Res.* – 2007. – Vol. 101, No. 11. – P. 1084–95. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.162511
25. Aversa A., Letizia C., Francomano D., Bruzziches R., Natali M., Lenzi A. A spontaneous, double-blind, double-dummy cross-over study on the effects of daily vardenafil on arterial stiffness in patients with vasculogenic erectile dysfunction // *Int J Cardiol.* – 2012. – Vol. 160, No. 3. – P. 187–91. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.04.003
26. Kuruppu S., Smith A.I. Endothelin Converting Enzyme-1 phosphorylation and trafficking // *FEBS Lett.* – 2012. – Vol. 586, No. 16. – P. 2212–7. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.06.020
27. Kossmann S., Hu H., Steven S., Schönfelder T., Fraccarollo D., Mikhed Y., Brähler M., Knorr M., Brandt M., Karbach S.H., Becker C., Oelze M., Bauersachs J., Widder J., Münzel T., Daiber A., Wenzel P. Inflammatory monocytes determine endothelial nitric-oxide synthase uncoupling and nitro-oxidative stress induced by angiotensin II // *J Biol Chem.* – 2014. – Vol. 289, No. 40. – P. 27540–50. DOI: 10.1074/jbc.M114.604231
28. Watanabe T., Barker T.A., Berk B.C. Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45, No. 2. – P. 163–9. DOI: 10.1161/01.HYP.0000153321.13792.b9
29. Landmesser U., Dikalov S., Price S.R., McCann L., Fukai T., Holland S.M., Mitch W.E., Harrison D.G. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 111, No. 8. – P. 1201–1209. DOI: 10.1172/JCI14172

АВТОРЫ

Пученкова Олеся Андреевна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). ORCID ID: 0000-0002-7657-0937. E-mail: lesya759@yandex.ru

Щеблыкина Олеся Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). ORCID ID: 0000-0003-0346-9835. E-mail: shcheblykina@bsu.edu.ru

Костина Дарья Андреевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). ORCID ID: 0000-0002-4505-3988. E-mail: kostina_da@bsu.edu.ru

Болгов Антон Алексеевич – аспирант кафедры патологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). ORCID ID: 0000-0001-9708-8181. E-mail: toxabolgovv@mail.ru

Лебедев Петр Романович – младший научный сотрудник лаборатории генетических технологий и геномного редактирования для биомедицины и ветеринарии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). ORCID ID: 0000-0001-9102-3360. E-mail: Artkelt98@yandex.ru

Молчанов Владимир Васильевич – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). E-mail: 1685114@bsu.edu.ru

Покровская Татьяна Григорьевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). ORCID ID: 0000-0001-6802-5368. E-mail: pokrovskaja@bsu.edu.ru

Корокин Михаил Викторович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). ORCID ID: 0000-0001-5402-0697. E-mail: mkorokin@mail.ru

Никифоров Егор Александрович – инженер-исследователь лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий Научно-образовательного и инновационного центра химико-фармацевтических технологий ХТИ ФГАОУ ВО «УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина». ORCID ID: 0000-0003-1021-1664. E-mail: e.a.nikiforov@urfu.ru

Васькина Наиля Фирдавиевна – лаборант-исследователь кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ ФГАОУ ВО «УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина». E-mail: nailia.vaskina@urfu.ru

Идрисов Таир Амурович – инженер-исследователь лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий Научно-образовательного и инновационного центра химико-фармацевтических технологий ХТИ ФГАОУ ВО «УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина». ORCID ID: 0009-0001-0394-5398. E-mail: tair.idrisov@urfu.ru

Мосеев Тимофей Дмитриевич – кандидат химических наук, доцент Научно-образовательного и инновационного центра химико-фармацевтических технологий ХТИ ФГАОУ ВО «УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина». ORCID ID: 0000-0003-3341-5838. E-mail: timofey.moseev@urfu.ru

Мелехин Всеволод Викторович – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией первичного биоскрининга, клеточных и генных технологий Научно-образовательного и инновационного центра химико-фармацевтических технологий ХТИ ФГАОУ ВО «УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина». ORCID ID: 0000-0003-3107-8532. E-mail: v.v.melekhin@urfu.ru

Вараксин Михаил Викторович – доктор химических наук, профессор кафедры органической и биомолекулярной химии, ведущий научный

сотрудник Лаборатории перспективных материалов, зеленых методов и биотехнологий Научно-образовательного и инновационного центра химико-фармацевтических технологий ХТИ ФГАОУ ВО «УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»; научный сотрудник лаборатории координационных соединений ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского» УрО РАН. ORCID ID: 0000-0002-7997-3686. E-mail: m.v.varaksin@urfu.ru

Чарушин Валерий Николаевич – доктор химических наук, профессор кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ ФГАОУ ВО «УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»; главный научный сотрудник, заведующий лабораторией гетероциклических соединений ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского» УрО РАН, академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-9140-358X. E-mail: charushin@ios.uran.ru

Чупахин Олег Николаевич – доктор химических наук, профессор кафедры органической и биомолекулярной химии ХТИ ФГАОУ ВО «УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»; заведующий лабораторией координационных соединений ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского» УрО РАН, академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-1672-2476. E-mail: chupakhin@ios.uran.ru

УДК 615.322:615.076.7:615.017



Антимикробная активность водно-спиртовых извлечений из листьев мирта обыкновенного в отношении штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом

В.Д. Маслова¹, В.А. Куркин¹, В.М. Рыжов¹, А.В. Лямин¹,
О.В. Кондратенко¹, Н.Н. Бакова², Е.Ю. Бакова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Ордена Трудового Красного Знамени Никитский ботанический сад – Национальный научный центр РАН», Россия, 298648, г. Ялта, пгт Никита, Никитский спуск, д. 52

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

Получена 08.06.2024

После рецензирования 10.11.2024

Принята к печати 30.12.2024

Поиск новых антимикробных препаратов на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) и его эффективное и безопасное использование в современной фармацевтической практике остается по-прежнему одним из актуальных вопросов фармации. На сегодняшний день постоянно ведётся поиск новых биологически активных соединений (БАС) с антимикробной и противогрибковой активностью. Благодаря содержанию комплекса БАС препараты на основе ЛРС оказывают более мягкое действие на организм человека по сравнению с синтетическими аналогами. По результатам изучения некоторых зарубежных исследований и публикаций на тему антимикробной и противогрибковой активности, научный интерес представляет перспективный источник получения БАС, а именно листья мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.).

Цель. Анализ и сравнительное изучение антибактериальной активности образцов извлечений, полученных с помощью спирта этилового различной концентрации, и настоя из листьев мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.) в отношении клинических штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом.

Материалы и методы. Объектами исследования были водно-спиртовые извлечения из листьев мирта обыкновенного, препараты сравнения — спирт этиловый с концентрацией 40, 70, 96% и настойка эвкалипта. В качестве тестовых культур использовали 5 штаммов патогенных микроорганизмов, выделенных из мокроты пациентов с муковисцидозом. Минимальную ингибирующую концентрацию оценивали с помощью метода двойных серийных разведений в бульоне.

Результаты. Все водно-спиртовые извлечения из листьев мирта обыкновенного проявляли антимикробную активность, превосходящую контрольные образцы в отношении 3 мукоидных штаммов — *Burkholderia cenocepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Pseudomonas aeruginosa*. По оставшимся 2 штаммам антимикробная активность не выявлена. Выраженным антимикробным эффектом обладала настойка мирта 70% и водный настой листьев.

Заключение. Полученные в ходе проведённого исследования данные позволяют сделать выводы о дальнейших перспективах изучения настойки мирта 70% и водного настоя листьев мирта для использования в терапии пациентов, больных муковисцидозом.

Ключевые слова: мирт обыкновенный; *Myrtus communis* L.; листья; муковисцидоз; антимикробная активность; настойка; настой

Список сокращений: АБЛП — антибактериальные лекарственные препараты; БАС — биологически активные соединения; ГФ РФ — Государственная фармакопея Российской Федерации; ЛРС — лекарственное растительное сырьё; МБК — минимальная бактерицидная концентрация; МИК — минимальная ингибирующая концентрация.

Для цитирования: В.Д. Маслова, В.А. Куркин, В.М. Рыжов, А.В. Лямин, О.В. Кондратенко, Н.Н. Бакова, Е.Ю. Бакова. Антимикробная активность водно-спиртовых извлечений из листьев мирта обыкновенного в отношении штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом. *Фармация и фармакология*. 2024;12(6):410-419. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-410-419

© В.Д. Маслова, В.А. Куркин, В.М. Рыжов, А.В. Лямин, О.В. Кондратенко, Н.Н. Бакова, Е.Ю. Бакова, 2024

For citation: V.D. Maslova, V.A. Kurkin, V.M. Ryzhov, A.V. Lyamin, O.V. Kondratenko, N.N. Bakova, E.Yu. Bakova. Antimicrobial activity of aqueous-alcoholic extracts from myrtle leaves in relation to strains isolated from patients with cystic fibrosis. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(6):410-419. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-410-419

Antimicrobial activity of aqueous-alcoholic extracts from myrtle leaves in relation to strains isolated from patients with cystic fibrosis

V.D. Maslova¹, V.A. Kurkin¹, V.M. Ryzhov¹, A.V. Lyamin¹,
O.V. Kondratenko¹, N.N. Bakova², E.Yu. Bakova²

¹ Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya Str., Samara, Russia, 443099

² Order of the Red Banner of Labor Nikitsky Botanical Garden –
National Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
52 Nikitsky descent, Urban-Type Settlement of Nikita, Yalta, Russia, 298648

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

Received 08 June 2024

After peer review 10 Nov 2024

Accepted 30 Dec 2024

The search for new antimicrobial medicines based on medicinal plant raw materials (MPRM) and its effective and safe use in modern pharmaceutical practice remains one of the most pressing issues in pharmacy. Today, the search for new biologically active compounds (BACs) with antimicrobial and antifungal activity is ongoing. Due to the content of the BACs complex, preparations based on MPRMs have a milder effect on the human body compared to synthetic analogues. According to the results of studying some foreign studies and publications on the topic of antimicrobial and antifungal activity, a promising source of BACs, namely the leaves of common myrtle (*Myrtus communis* L.), is of scientific interest.

The aim. Analysis and comparative study of the antibacterial activity of samples of extracts obtained using ethanol of various concentrations, and an infusion of common myrtle leaves (*Myrtus communis* L.) against clinical strains isolated from patients with cystic fibrosis.

Materials and methods. The objects of the study were water-alcohol extracts from common myrtle leaves, comparison preparations — ethanol with a concentration of 40, 70, 96% and eucalyptus tincture. 5 strains of pathogenic microorganisms isolated from the sputum of patients with cystic fibrosis were used as test cultures. The minimum inhibitory concentration was assessed using the method of double serial dilutions in broth.

Results. All water-alcohol extracts from common myrtle leaves showed antimicrobial activity exceeding the control samples against 3 mucoid strains — *Burkholderia cenocepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Pseudomonas aeruginosa*. No antimicrobial activity was detected for the remaining 2 strains. A pronounced antimicrobial effect was possessed by 70% tincture and aqueous infusion of leaves.

Conclusion. The data obtained during the study allow us to draw conclusions about the further prospects of studying 70% myrtle tincture and aqueous infusion for use in the therapy of patients with cystic fibrosis.

Keywords: common myrtle; *Myrtus communis* L.; leaves; cystic fibrosis; antimicrobial activity; tincture; infusion

Abbreviations: ABDs — antibacterial drugs; BACs — biologically active compounds; SPh RF — State Pharmacopoeia of the Russian Federation; MPRM — medicinal plant raw material; MBC — minimum bactericidal concentration; MIC — minimum inhibitory concentration.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с муковисцидозом занимают особое место в категории пациентов, которым на постоянной основе жизненно необходима противомикробная терапия. Большинство штаммов бактерий, выделенных от пациентов с муковисцидозом, характеризуются выраженной антибиотикорезистентностью как генетически опосредованной, так и приобретённой. При этом более 85% штаммов имеют резистентность к одному и более антибактериальным лекарственными препаратами (АБЛП) [1]. Таким образом, перед наукой стоит задача по усовершенствованию имеющихся противомикробных лекарственных препаратов и поиску новых потенциальных молекул и биологически активных соединений (БАС), в том числе и для улучшения эффективности терапии муковисцидоза и качества жизни больных с данным диагнозом.

Согласно международному регистру Cystic Fibrosis Foundation¹ (Вашингтон, США) установлено, что у больных муковисцидозом преимущественно преобладает такая микробная флора, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, в меньшей степени — *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* и *Burkholderia cenocepacia* [2, 3]. Основную сложность в терапии муковисцидоза представляют пациенты, инфицированные штаммами *Burkholderia cenocepacia*, которые обладают устойчивостью к большинству используемых в современной терапии АБЛП [4, 5]. В связи с этим в настоящее время ведётся поиск новых БАС с антимикробной и противогрибковой активностью. Благодаря содержанию комплекса БАС препараты на основе ЛРС оказывают

¹ Cystic Fibrosis Foundation. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>

более мягкое действие на организм человека и не вызывают синдрома привыкания по сравнению с синтетическими аналогами [6]. Известно, что такие БАС, как флавоноиды, играют ведущую роль в формировании важнейших фармакотерапевтических эффектов лекарственных растений, в том числе антимикробного, противовоспалительного, противогрибкового, противовирусного, желчегонного, спазмолитического и др. [7].

По результатам изучения некоторых отечественных и зарубежных исследований и публикаций на тему антимикробной и противогрибковой активности растительного сырья, научный интерес представляет такой перспективный источник БАС, как мирт обыкновенный (*от лат. Myrtus communis* L.) [8–10]. Благодаря наличию в сырье мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.) флавоноидов, листья и плоды, а также эфирное масло из данного растения, во многих странах издавна применяются как противомикробное, противогрибковое и противовоспалительное средство [11].

Мирт обыкновенный — это вечнозелёный многолетний кустарник до 3 м высотой, крона густая, многоветвистая; молодые побеги четырёхгранные, зеленовато-серые; 2–3-летние побеги округлые или слабо гранёные, серые или серо-коричневые. Листья железчатые супротивные, от яйцевидных до ланцетных, 2–5 см длиной, 1–2,5 см шириной, заострённые, цельнокрайние, кожистые, при растирании душистые. Цветки белые, расположены по одному на коротких цветоножках. Цветёт в конце мая – весь июнь. Плод — синевато-чёрный (иногда белый), многосеменная ягода, 10–12 мм длиной и 5–6 мм шириной. В каждом плоде 5–15 семян. Плоды выглядят как круглые белые ягоды, имеют пряный сладковатый вкус и созревают в ноябре–декабре [12]. Произрастает в субтропических странах: Южной Америке, Северной Африке, Южной Европе, северо-западной Индии, Австралии, Ближнем Востоке и Западной Азии [13]. Семейство миртовые (*Myrtaceae*) включает 100 родов и более 3000 видов. В Российской Федерации мирт обыкновенный произрастает и культивируется на территории Республики Крым (Никитский ботанический сад, г. Ялта), а также на территории Кавказа и Краснодарского края [14].

На сегодняшний день мирт обыкновенный не является фармакопейным растением в России, хотя входит в зарубежные фармакопеи^{2, 3}. Более того, наличие антимикробного и противогрибкового действия извлечений из листьев данного растения побуждают российских учёных к активному

² Pharmacopée Française. XI édition. Préparations homéopathiques, 2017. – P. 2012–2015.

³ European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). 11th ed. 2023. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-11th-edition>.

исследованию возможностей применения данного вида ЛРС в медицинской практике.

ЦЕЛЬ. Анализ и сравнительное изучение антибактериальной активности образцов извлечений, полученных с помощью спирта этилового различной концентрации, и настоя из листьев мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.) в отношении клинических штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали водно-спиртовые извлечения из листьев мирта обыкновенного на основе спирта этилового марки х.ч. (концентрация 40, 70 и 96%) в соотношении «сырьё–экстрагент» — 1:5. Листья мирта обыкновенного были заготовлены и высушены в ФГБУН «НБС-ННЦ» в июле 2022 года в г. Ялта, Республика Крым, Российская Федерация, предоставленные по договору научного сотрудничества с кафедрой фармакогнозии с основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Сырьё высушивали на воздухе без доступа прямых солнечных лучей. Видовую специфичность объекта подтверждали при помощи соответствующих научных работ [15–17], а также по гербарным образцам гербарного фонда ФГБУН «НБС-ННЦ»⁴.

Препаратами сравнения и контрольными образцами с установленной антимикробной активностью выступали спирт этиловый марки х.ч. в нескольких основных концентрациях (40, 70 и 96%) и настойка эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* L.) 70% производства ООО «Тюльская фармацевтическая фабрика» (серия 21112), Россия. Для приготовления растворов спирта этилового 40 и 70% использовали спирт этиловый 96%, ООО «Гиппократ» (серия 380221), Россия.

В качестве тестовых культур использовали следующие штаммы патогенных микроорганизмов, выделенных из мокроты пациентов с муковисцидозом: *Pseudomonas aeruginosa* (штамм 1), *Pseudomonas aeruginosa* (штамм 2 мукоидный), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cenocepacia* и *Chryseobacterium indologenes*.

Штаммы микроорганизмов, включённые в исследование, были получены опытными учеными микробиологического отдела клинико-диагностической лаборатории клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России в соответствии с заключением комитета по биоэтике при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования

⁴ Гербарии Никитского ботанического сада. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://nikitasad.ru/science/gerbarij-nikitskogo-botanicheskogo-sada>

«Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 204 от 11 декабря 2019 года). Пациенты проходили микробиологическое обследование в амбулаторных условиях в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями РФ «Кистозный фиброз (Муковисцидоз)»⁵.

Для проведения эксперимента были получены водно-спиртовые извлечения из листьев мирта обыкновенного по методу дробной перколяции, описанному в ОФС.1.4.1.0019⁶ Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания (ГФ РФ XV изд.), а также настоек водный из листьев мирта обыкновенного согласно ОФС.1.4.1.0018⁷ ГФ РФ XV изд.

Методика

Приготовление рабочего раствора

Для проведения исследования использовали микрометод: тестирование проводили при величине конечного объема 100 мкл. Рабочие растворы вносили в планшеты для микроразведений по 50 мкл на лунку. При помощи многоканальных пипеток 96-луночный стерильный планшет для иммунологических исследований (с плоским дном) с крышкой заполняли двойными серийными разведениями исследуемых извлечений. Затем разведения инокулировали приготовленной суспензией исследуемого микроорганизма. Инкубацию проводили в обычной атмосфере при температуре 36°C. При проведении инкубации планшет закрывали крышкой для предотвращения высыхания содержимого лунок.

Приготовление инокулюма

Инокулюм готовили путём суспендирования колоний, отобранных из ночной культуры, выросшей на 5% кровяном агаре (HiMedia, Индия). Окончательная микробная нагрузка в инокулюме составляла 5×10^5 КОЕ/мл. Для приготовления инокулюма с необходимой концентрацией микроорганизмов использовали 100 мкл суспензии, эквивалентной 0,5 по стандарту МакФарланда, которую переносили в пробирку, содержащую 9,9 мл (разведение 1:100) бульона, что позволило получить

суспензию с концентрацией клеток 1×10^6 КОЕ/мл, при добавлении 50 мкл которой к равному объёму (50 мкл) исследуемого раствора получали окончательный состав инокулюма. Инокулюм вносился в пробирки с разведениями образца не позднее 15 мин с момента его приготовления. Планшеты с тестируемыми штаммами инкубировали при температуре 36°C в течение 24 ч.

Оценка роста микроорганизмов

Определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и противомикробной активности проводили методом двойных серийных разведений в бульоне на тестовых культурах, выделенных из мокроты от пациентов с муковисцидозом⁸. Для определения наличия роста микроорганизма лунки планшетов с посевами просматривали в проходящем свете. Рост культуры в присутствии тестируемого образца наблюдали при сравнении с лункой «отрицательного» контроля. МИК определяли по наименьшей концентрации тестируемого образца, которая подавляет видимый рост микроорганизмов.

Оценка результатов эксперимента

Учёт результатов микробиологического анализа осуществлялся через 48–72 ч после инкубации при температуре 36°C. Из лунок с соответствующими разведениями исследуемых образцов с видимой задержкой роста осуществлялся высев на питательные среды (5% кровяной агар-агар (HiMedia, Индия)). Через 24 часа отсутствие роста оценивалось как бактерицидный эффект, а появление видимого роста, но с его задержкой, — как бактериостатический. При этом, согласно требованиям ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010⁹, а также рекомендациям Стандарта производительности для тестов на чувствительность к антимикробным препаратам (CLSI)¹⁰, наличие мутности, и обнаружение незначительного количества микроорганизмов (1 колония) не учитывали при регистрации результата эксперимента. Количество повторений каждого эксперимента равнялось 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования установили, что все водно-спиртовые извлечения из листьев мирта обыкновенного проявляли очевидную антимикробную активность, превосходящую контрольные образцы спирта концентраций 40, 70

⁵ Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2019. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/СПР%20АМГ%20РРО%20Кистозный%20Фиброз%202019-1.pdf>

⁶ ОФС.1.4.1.0019 «Настойки». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/nastoyki/?sphrase_id=230963

⁷ ОФС.1.4.1.0018 «Настои и отвары». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/nastoi-i-otvary/?sphrase_id=230971

⁸ МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004.

⁹ ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы in vitro». 2012. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://protect.gost.ru/document.aspx?control=7&id=177197>

¹⁰ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 13th ed. CLSI standard M02. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2018.

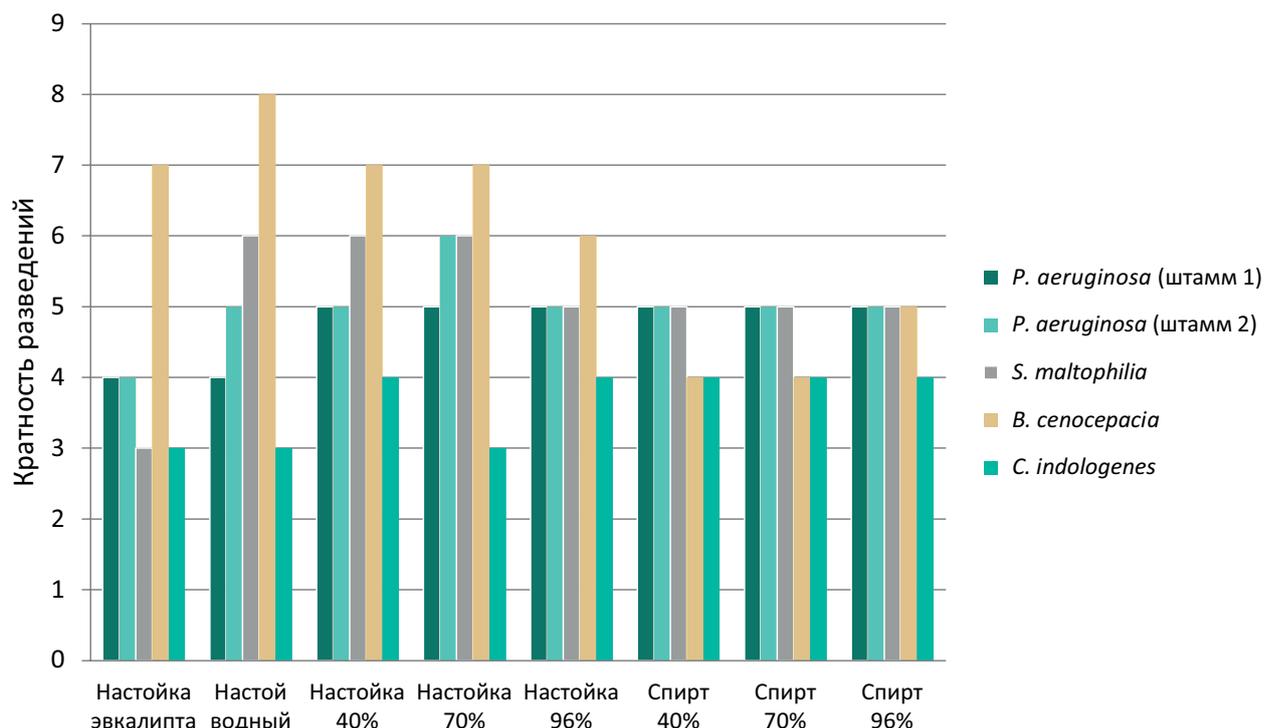


Рисунок 1 – Сравнительная диаграмма антибактериальной активности водно-спиртовых извлечений листьев мирта обыкновенного

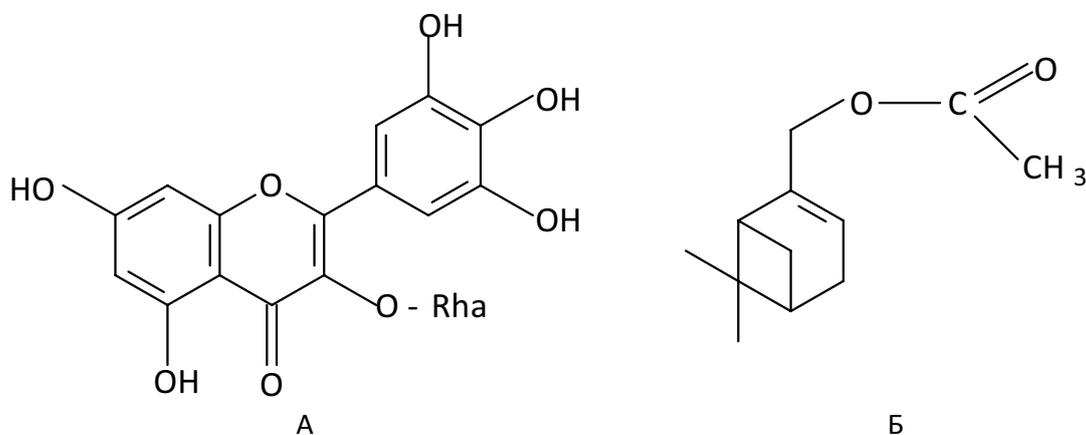


Рисунок 2 – Структурные формулы мирицитрина (А) и миртенилацетата (Б).

и 96 в отношении штаммов *Burkholderia cenocepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Pseudomonas aeruginosa* (штамм 2 мукоидный), и превосходящие образец сравнения настойку эвкалипта по отдельным штаммам (табл. 1). По двум штаммам (*Pseudomonas aeruginosa* штамм 1 и *Chryseobacterium indologenes*) не было выявлено выраженной антимикробной активности в объектах исследования и эффект был сопоставим с контрольными образцами (табл. 2).

Из всех исследуемых объектов по выраженности антимикробного эффекта можно выделить 2 образца — настойка листьев мирта 70% и водный настой листьев мирта (Рис. 1).

Настойка листьев мирта обыкновенного 70%

показывает самую широкую бактерицидную и бактериостатическую активность среди всех исследуемых объектов в отношении 3 клинических штаммов *Burkholderia cenocepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Pseudomonas aeruginosa* (штамм 2 мукоидный). В отношении штамма *Burkholderia cenocepacia* антимикробный эффект настойки листьев мирта обыкновенного 70% сопоставим с настойкой эвкалипта, но превосходит её по бактерицидной и бактериостатической активности по 2 другим штаммам, а также превосходит контрольные образцы спирта этилового с концентрацией 40, 70 и 96% по всем 3 штаммам на несколько позиций разведений.

Таблица 1 – Результаты тестирования извлечений листьев мирта обыкновенного (*M. communis* L.) и препаратов сравнения

Объект	Кратность разведения							
	1 1:2	2 1:4	3 1:8	4 1:16	5 1:32	6 1:64	7 1:128	8 1:256
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (штамм 1)								
Извлечение мирта 40%	–	–	–	–	–	+	+	+
Извлечение мирта 70%	–	–	–	–	–	+	+	+
Извлечение мирта 96%	–	–	–	–	–	+	+	+
Водный настой мирта	–	–	–	–	+	+	+	+
Настойка эвкалипта 70%	–	–	–	–	+	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (штамм 2)								
Извлечение мирта 40%	–	–	–	–	–	+	+	+
Извлечение мирта 70%	–	–	–	–	–	–	+	+
Извлечение мирта 96%	–	–	–	–	–	+	+	+
Водный настой мирта	–	–	–	–	–	+	+	+
Настойка эвкалипта 70%	–	–	–	–	+	+	+	+
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>								
Извлечение мирта 40%	–	–	–	–	–	–	+	+
Извлечение мирта 70%	–	–	–	–	–	–	+	+
Извлечение мирта 96%	–	–	–	–	–	+	+	+
Водный настой мирта	–	–	–	–	–	–	+	+
Настойка эвкалипта 70%	–	–	–	–	+	+	+	+
<i>Burkholderia cenocepacia</i>								
Извлечение мирта 40%	–	–	–	–	–	–	–	+
Извлечение мирта 70%	–	–	–	–	–	–	–	+
Извлечение мирта 96%	–	–	–	–	–	–	+	+
Водный настой мирта	–	–	–	–	–	–	–	–
Настойка эвкалипта 70%	–	–	–	–	–	–	–	+
<i>Chryseobacterium indologenes</i>								
Извлечение мирта 40%	–	–	–	–	+	+	+	+
Извлечение мирта 70%	–	–	–	+	+	+	+	+
Извлечение мирта 96%	–	–	–	+	+	+	+	+
Водный настой мирта	–	–	–	+	+	+	+	+
Настойка эвкалипта 70%	–	–	–	+	+	+	+	+

Таблица 2 – Минимальные подавляющие концентрации спирта этилового («отрицательный» контроль)

Объект	Кратность разведения*							
	1 1:2	2 1:4	3 1:8	4 1:16	5 1:32	6 1:64	7 1:128	8 1:256
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (штамм 1)								
Спирт 40%	–	–	–	–	–	+	+	+
Спирт 70%	–	–	–	–	–	+	+	+
Спирт 96%	–	–	–	–	–	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (штамм 2)								
Спирт 40%	–	–	–	–	–	+	+	+
Спирт 70%	–	–	–	–	–	+	+	+
Спирт 96%	–	–	–	–	–	+	+	+
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>								
Спирт 40%	–	–	–	–	–	+	+	+
Спирт 70%	–	–	–	–	–	+	+	+
Спирт 96%	–	–	–	–	–	+	+	+
<i>Burkholderia cenocepacia</i>								
Спирт 40%	–	–	–	–	+	+	+	+
Спирт 70%	–	–	–	–	+	+	+	+
Спирт 96%	–	–	–	–	–	+	+	+
<i>Chryseobacterium indologenes</i>								
Спирт 40%	–	–	–	–	+	+	+	+
Спирт 70%	–	–	–	–	+	+	+	+
Спирт 96%	–	–	–	–	+	+	+	+

Выраженная антимикробная и противогрибковая активность извлечений мирта обыкновенного обусловлена его компонентным составом, в котором доминирующими БАС являются флавоноид мирцитрин (3-O- α -L-рамнопиранозид мирцитина) и миртенилацетат^{11,12,13} (Рис. 2).

Следует отметить, что для большинства флавоноидсодержащих растений оптимальным экстрагентом является спирт 70%, поскольку данная концентрация спирта этилового позволяет максимально экстрагировать имеющуюся в растении сумму флавоноидов и обладает лучшей проникающей способностью в глубокие слои эпидермиса по сравнению с более высокими концентрациями [18]. Кроме того, в жидкую фазу переходят и соединения терпеноидной природы, как нами было установлено в ходе предварительных фитохимических исследований. Фенольные вещества в листьях мирта обыкновенного максимально экстрагируются при концентрации спирта 70–80% [19].

Зарубежные клинические и экспериментальные исследования показывают, что листья мирта обыкновенного, в отличие от плодов, обладают более широким спектром фармакологических и терапевтических эффектов, особенно таких, как антибактериальное и противогрибковое [11]. Во многих зарубежных исследованиях делается акцент на антимикробной активности водно-спиртовых извлечений из мирта обыкновенного [20–22]. G. Alipour и соавт. исследовали антибактериальную активность спиртовых извлечений *Myrtus communis* L. на 6 грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*) и 4 грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Campylobacter jejuni*) бактериях и, по результатам исследования, спиртовой экстракт из листьев мирта ингибировал рост всех упомянутых бактерий, кроме штамма *Campylobacter jejuni* [11]. Более того, листья мирта обыкновенного являются сырьевым источником БАС, обладающих противомикробным эффектом в терапии туберкулеза, в том числе в отношении штаммов патогенных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa* [23]. Были оценены водные извлечения листьев мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.) юго-западного региона Загрос в Иране. Несмотря на то, что они обладают антибактериальными свойствами

в отношении *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* и *Pseudomonas aeruginosa* ввиду доминирующего присутствия галловой кислоты, противогрибковой активности в отношении *Aspergillus oryzae* не наблюдалось [24]. Антибактериальную активность спиртового экстракта листьев мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.) оценивали по МИК, МБК и размеру зоны ингибирования в отношении грамположительных бактерий. Спиртовой экстракт мирта продемонстрировал значительный ингибирующий эффект в отношении грамположительных и кислотоустойчивых бактерий, при этом не влияя на рост грамотрицательных бактерий [25].

Водный настой листьев мирта обыкновенного превзошёл по бактерицидной и бактериостатической активности контрольные образцы спирта этилового с концентрациями 40, 70 и 96% и настойку эвкалипта в отношении штаммов *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cenocepacia*. Возможно, это связано с максимальным экстрагированием галловой кислоты из водного раствора мирта. Также, благодаря присутствию галломиртукоммулонов в водно-спиртовых извлечениях, полученных из листьев мирта обыкновенного, наблюдаются положительные результаты по антимикробной активности, в том числе в отношении мукоидных штаммов [20].

Таким образом, водно-спиртовые извлечения из листьев мирта обыкновенного обладают антибактериальной активностью, что может быть связано со способностью БАС инактивировать транспортные белки клеточной оболочки, ферменты, микробную адгезию [26]. Механизмы антибактериальной активности обусловлены высоким содержанием монотерпеновых углеводов, таких как α -пинен, лимонен, эвкалиптол, линалоол и терпинеол, которые способствуют выраженной антимикробной активности *M. communis* L. [27, 28]. Кроме того, важной характеристикой эфирного масла мирта и его компонентов является их гидрофобная природа, которая позволяет им проникать в липиды клеточной мембраны бактерий и нарушать работу клетки [29]. Одним из факторов, влияющих на качественный состав масла, и, соответственно, на степень выраженности бактерицидного и бактериостатического действия извлечений из ЛРС мирта обыкновенного, является его эколого-географическая зона выращивания. Следует учитывать, что существуют две основные точки зрения относительно того, каковы основные компоненты эфирного масла мирта обыкновенного: 1,8-цинеол и α -пинен или миртенилацетат? Несомненно, можно сказать, что оба варианта верны. В то время как 1,8-цинеол и α -пинен преобладают в видах, распространённых на территории Греции, Италии, Франции и Алжире, миртенилацетат — в Португалии, Марокко, Испании, Тунисе и Албании [30], а также — Крыма и Краснодарского края (Российская Федерация).

¹¹ Белодубровская Г.А. и др. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения: Учеб. Пособие / Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. СПб.: Специальная литература, 1999. – С. 196.

¹² Шишкин Б.К., Бобров Е.Г. Флора СССР. Т. 15. Москва: Просвещение, 1949. – С. 554–555.

¹³ Киселёва Т.Л., Смирнова Ю.А. Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование номенклатуры и качества. Москва: Издательство Профессиональной ассоциации натуротерапевтов, 2009. – С. 295.

В эфирном масле растений мирта тунисского и французского происхождения преобладает α -пинен (58,5–52,9%), в иранском и итальянском масле его содержание составляет 35–41,6%, что позволяет отнести его к α -пиненовому хемотипу. В масле, полученном в Сербии, накапливается максимальное количество линалоола (35,7%) и, соответственно, можно выделить линалоольный хемотип. Максимальное количество миртенилацетата содержится в масле зимостойких сортов мирта (49,6%) [12]. Его можно отнести к миртенилацетатному хемотипу. Содержание 1,8-цинеола колеблется от 21,6% (Тунис) до 32,9% (Франция). Эти масла, в том числе и исследованное нами, можно отнести к 1,8-цинеольному хемотипу [31]. Таким образом, эфиромасличность *Myrtus communis* L. в условиях сухого субтропического климата средиземноморского типа на южном берегу Крыма в 2 раза выше по сравнению с влажными субтропиками. Анализ биохимического состава эфирного масла свидетельствует о высоком содержании в крымском масле мирта миртенилацетата (49,6 %) и других сложных эфиров, в то время как в условиях влажных субтропиков образуется существенно больше 1,8-цинеола [32], что, несомненно, сказывается на результатах исследований на антимикробную активность.

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что сырьё листьев мирта обыкновенного превосходит по бактерицидной и бактериостатической активности лекарственное сырьё фармакопейного растения эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* L.), что даёт дополнительную и весомую аргументацию для формирования проекта фармакопейной статьи на новое ЛРС — листья мирта обыкновенного.

Проблема резистентности микроорганизмов растёт, и перспективы применения антимикробных препаратов в будущем неясны. Растительное

сырьё мирта обыкновенного обладает как выраженной бактерицидной и бактериостатической, противогрибковой активностью, в сравнении со спиртом этиловым и настойкой эвкалипта. Водно-спиртовые извлечения из мирта обыкновенного на основе различных концентраций спирта этилового (40 и 70%) могут быть источником биофлавоноидов с целью разработки на их основе новых лекарственных препаратов с противомикробным эффектом. Таким образом, листья мирта обыкновенного представляют интерес для дальнейших исследований в качестве потенциального ЛРС для лечения заболеваний инфекционного характера, в том числе у пациентов с генетически обусловленным диагнозом муковисцидоз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все исследуемые образцы водно-спиртовых извлечений из листьев мирта обыкновенного проявляют антибактериальную активность в отношении штаммов, полученных от пациентов с муковисцидозом. Установлено, что бактерицидная и бактериостатическая активность настойки листьев мирта обыкновенного на 70% спирте является самой активной в отношении трёх клинических штаммов *Burkholderia cenocepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Pseudomonas aeruginosa* (штамм 2 мукоидный), среди исследуемых объектов и превосходит по эффекту образцы сравнения. Водный настой листьев мирта обыкновенного превзошёл по антимикробной образцы спирта этилового и настойку эвкалипта в отношении штаммов *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cenocepacia*;

Полученные в ходе проведённого исследования данные позволяют сделать выводы о дальнейших перспективах изучения настойки 70% и водного настоя листьев мирта для создания и внедрения лекарственных препаратов на их основе в медицинскую и фармацевтическую практику.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.Д. Маслова — анализ литературы, проведение эксперимента, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка черновика рукописи; В.А. Куркин — окончательное утверждение текста рукописи для публикации, анализ полученных результатов, критический анализ интеллектуального содержания;

В.М. Рыжов — разработка концепции и дизайна исследования;

А.В. Лямин — проведение микробиологических исследований, участие в описании и анализе результатов;

О.В. Кондратенко — отбор штаммов микроорганизмов, участие в описании и анализе результатов;

Н.Н. Бакова — сбор и идентификация сырья, обработка результатов, написание текста рукописи;

Е.Ю. Бакова — сбор и идентификация сырья, подготовка растительного материала к исследованию, обработка результатов. 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 и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кондратенко О.В., Лямин А.В., Жестков А.В. Структура и антибиотикорезистентность микрофлоры, выделенной из нижних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом в г. Самаре // Практическая медицина. – 2012. – № 1 (56). – С. 85–88. EDN: OPJDHV
2. Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Шабалова Л.А., Пивкина Н.В., Жилина С.В., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Никонова В.С., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Семькин С.Ю., Амелина Е.Л., Красовский С.А. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам в 15-летнем наблюдении (2000–2015 гг.) // Медицинский совет. – 2016. – № 15. – С. 84–89. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-84-89
3. Палапаниди А.Л., Болотов М.В., Мирзоева Р.К. Современная ситуация по муковисцидозу // Материалы IX Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум» – 2017. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://scienceforum.ru/2017/article/2017037292>
4. Larsson D.G.J., Flach C.F. Antibiotic resistance in the environment // Nat Rev Microbiol. – 2022. – Vol. 20, No. 5. – P. 257–269. DOI: 10.1038/s41579-021-00649-x
5. Walusansa A., Asiimwe S., Nakavuma J.L., Ssenku J.E., Katuru E., Kafeero H.M., Aruhomukama D., Nabatanzi A., Anywar G., Tugume A.K., Kakudidi E.K. Antibiotic-resistance in medically important bacteria isolated from commercial herbal medicines in Africa from 2000 to 2021: a systematic review and meta-analysis // Antimicrob Resist Infect Control. – 2022. – Vol. 11, No. 1. – P. 11. DOI: 10.1186/s13756-022-01054-6
6. Dasgupta A., Krasowski M.D. Chapter 10 — Therapeutic drug monitoring of antimicrobial, antifungal and antiviral agents, Therapeutic Drug Monitoring Data (Fourth Edition), Academic Press. – 2020. – P. 159–197. DOI: 10.1016/B978-0-12-815849-4.00010-4
7. Куркин В.А., Куркина А.В., Авдеева Е.В. Флавоноиды как биологически активные соединения лекарственных растений // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 11–9. – С. 1897–1901. EDN: RWHBST
8. Salimi B.A., Kocheki S.M., Masoumias A., Khajehsharifi H. Phytochemical and biological studies of some myrtus (*Myrtus communis* L.) populations of south west region of Zagros (Iran) // Nat Prod Chem Res. – 2017. – Vol. 5, Issue 7. – P. 290. DOI: 10.4172/2329-6836.1000290
9. Fadil M., Fikri-Benbrahim K., Rachiq S., Ihsane B., Lebrazi S., Chraïbi M., Haloui T., Farah A. Combined treatment of *Thymus vulgaris* L., *Rosmarinus officinalis* L. and *Myrtus communis* L. essential oils against *Salmonella typhimurium*: Optimization of antibacterial activity by mixture design methodology // Eur J Pharm Biopharm. – 2018. – Vol. 126. – P. 211–220. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.06.002
10. Nourzadeh M., Amini A., Fakoor F., Raoof M., Sharififar F. Comparative Antimicrobial Efficacy of Eucalyptus Galbie and *Myrtus communis* L. Extracts, Chlorhexidine and Sodium Hypochlorite against *Enterococcus Faecalis* // Iran Endog J. – 2017. – Vol. 12, No. 2. – P. 205–210. DOI: 10.22037/iej.2017.40
11. Alipour G., Dashti S., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of *Myrtus communis* L. and its active constituents // Phytother Res. – 2014. – Vol. 28, No. 8. – P. 1125–1136. DOI: 10.1002/ptr.5122. Erratum in: Phytother Res. – 2021. – Vol. 35, No. 8. – P. 4626. DOI: 10.1002/ptr.6993
12. Мамедова И.О., Мамедов Т.С. Состав эфирных масел листьев *Myrtus communis* L. на востоке Азербайджана // Hortus Botanicus. – 2022. – Т. 17. DOI: 10.15393/j4.art.2022.8467
13. Migliore J., Baumel A., Juin M., Médail F. From Mediterranean shores to central Saharan mountains: Key phylogeographical insights from the genus *Myrtus* // J Biogeography. – 2012. – Vol. 35, Issue 5. – P. 942–956. DOI: 10.1111/j.1365-2699.2011.02646.x
14. Логвиненко Л.А. Перспективы возделывания *Myrtus communis* L. // Дендрология, цветоводство и садово — парковое строительство: Материалы Международной научной конференции, посвященной 200-летию Никитского ботанического сада. Том 1 (Ялта, 05–08 июня 2012 года). Ялта: Никитский ботанический сад — Национальный научный центр, 2012. – С. 119. EDN: YNIJFZ
15. Bakova N.N., Vakova E.Y., Paliy A.E., Kononov D.A. Chemical compositions of *Myrtus communis* L. // Acta Horticulturae. – 2021. – Vol. 1324. – P. 361–365. DOI: 10.17660/ActaHortic.2021.1324.56
16. Куркин В.А., Маслова В.Д., Мубинов А.Р. Определение содержания мирцитрина в листьях мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.) методом ВЭЖХ // Химико-фармацевтический журнал. – 2024. – Т. 58, № 5. – С. 30–34. DOI: 10.30906/0023-1134-2024-58-5-30-34
17. Tuberoso C.I., Barra A., Angioni A., Sarritzu E., Pirisi F.M. Chemical composition of volatiles in Sardinian myrtle (*Myrtus communis* L.) alcoholic extracts and essential oils // J Agric Food Chem. – 2006. – Vol. 54, No. 4. – P. 1420–1426. DOI: 10.1021/jf052425g
18. Grotewold E. The Science of Flavonoids. New York: Springer, 2006. DOI: 10.1007/978-0-387-28822-2
19. Куркин В.А., Хусаинова А.И., Куркина А.В., Бакова Н.Н., Бакова Е.Ю. Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в листьях мирта обыкновенного // Химия растительного сырья. – 2021. – № 1. – С. 159–166. DOI: 10.14258/jcpr.2021017423
20. Besufekad S.Y., Mekdes M., Abebech M., Delesa D., Tekalign D., Demitu K., Birtukan B. The Antimicrobial Activity of Leaf Extracts of *Myrtus communis* // J Microb Biochem Technol. – 2017. – Vol. 9. – P. 6. DOI: 10.4172/1948-5948.1000380
21. Nirmal N.P., Mereddy R., Li L., Sultanbawa Y. Formulation, characterisation and antibacterial activity of lemon myrtle and anise myrtle essential oil in water nanoemulsion // Food Chem. – 2018. – Vol. 254. – P. 1-7. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.01.173
22. Mansouri S., Foroumadi A., Ghaneie T., Najari A.G. Antibacterial activity of the crude extracts and fractionated constituents of *Myrtus communis* // Pharm Biol. – 2001. – Vol. 39. – P. 399–401. DOI: 10.1076/phbi.39.5.399.5889
23. Sisay M., Gashaw T. Ethnobotanical, Ethnopharmacological, and Phytochemical Studies of *Myrtus communis* Linn: A Popular Herb in Unani System of Medicine // J Evid Based Complementary Altern Med. – 2017. – Vol. 22, No. 4. – P. 1035–1043. DOI: 10.1177/2156587217718958

24. Rahimvand L., Niakan M., Naderi N.J. The antibacterial effect of aquatic and methanolic extract of *Myrtus communis* on *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* // Iran J Microbiol. 2018. – Vol. 10, No. 4. – P. 254–257.
25. Mir M.A., Bashir N., Alfaify A., Oteef M.D.Y. GC-MS analysis of *Myrtus communis* extract and its antibacterial activity against Gram-positive bacteria // BMC Complement Med Ther. – 2020. – Vol. 20, No. 1. – P. 86. DOI: 10.1186/s12906-020-2863-3
26. Freitas V., Carvalho E., Mateus N. Study of carbohydrate influence on protein–tannin aggregation by nephelometry // Food Chem. – 2003. – Vol. 81, Issue 4. – P. 503–509. DOI: 10.1016/S0308-8146(02)00479-X
27. Akin M., Aktumsek A., Nostro A. Antibacterial activity and composition of the essential oils of *Eucalyptus camaldulensis* Dehn. and *Myrtus communis* L. growing in Northern Cyprus // African Journal of Biotechnology. – 2010. – Vol. 9, No. 4. – P. 531–535.
28. Appendino G., Maxia L., Bettoni P., Locatelli M., Valdivia C., Ballero M., Stavri M., Gibbons S., Sterner O. Antibacterial galloylated alkylphloroglucinol glucosides from myrtle (*Myrtus communis*) // J Nat Prod. – 2006. – Vol. 69, No. 2. – P. 251–254. DOI: 10.1021/np050462w
29. Owlia P., Sadri H., Rasooli I., Sefidkon F. Antimicrobial characteristics of some herbal Oils on *Pseudomonas aeruginosa* with special reference to their chemical compositions // Iran J Pharm Res. – 2010. – Vol. 8, No. 2. – P. 107–114. DOI: 10.22037/ijpr.2010.797
30. Moura D, Vilela J, Saraiva S, Monteiro-Silva F, De Almeida JMMM, Saraiva C. Antimicrobial Effects and Antioxidant Activity of *Myrtus communis* L. Essential Oil in Beef Stored under Different Packaging Conditions. Foods. – 2023. – Vol. 12, No. 18. – P. 3390. DOI: 10.3390/foods12183390
31. Бакова Е.Ю., Палий А.Е., Бакова Н.Н., Федотова И.А. Особенности компонентного состава эфирного масла *Myrtus communis* L., выращиваемого в условиях Южного берега Крыма // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – Т. 21, № 11. – С. 30–35. DOI: 10.29296/25877313-2018-11-04
32. Логвиненко Л.А. Биохимический состав эфирного масла *Myrtus communis* L. в разных природно-климатических условиях // Субтропическое и декоративное садоводство. – 2017. – № 62. – С. 199–206. EDN: ZHBGPZ

АВТОРЫ

Маслова Вера Дмитриевна – аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0006-3288-6346. E-mail: vera_maslova@mail.ru

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

Рыжов Виталий Михайлович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8399-9328. E-mail: v.m.ryzhov@samsmu.ru

Лямин Артём Викторович – доктор медицинских наук, доцент, директор Научно-образовательного профессионального Центра генетических и лабораторных технологий, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, врач-бактериолог микробиологического отдела клинич-

кологической лаборатории клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5905-1895. E-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru

Кондратенко Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, врач-бактериолог высшей категории микробиологического отдела клиничко-диагностической лаборатории клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7750-9468. E-mail: a.v.kondratenko@samsmu.ru

Бакова Надежда Николаевна – ведущий научный сотрудник сектора стандартизации ФГБУН «Ордена Трудового Красного Знамени Никитский ботанический сад – Национальный научный центр РАН». ORCID ID: 0000-0003-1209-6110. E-mail: tkdzain@yandex.ru

Бакова Екатерина Юрьевна – младший научный сотрудник лаборатории фитореабилитации человека ФГБУН «Ордена Трудового Красного Знамени Никитский ботанический сад – Национальный научный центр РАН». ORCID ID: 0000-0003-4995-8044. E-mail: e_bakova@bk.ru

УДК 578.834:616.24



Распространённость полиморфизмов генов *АОХ1* и *СУР1А2*, ассоциированных с ответом на терапию фавипиравиром при новой коронавирусной инфекции COVID-19, среди этнических групп Северного Кавказа

А.Т. Лейнсоо^{1, 2}, Н.П. Денисенко², Ш.П. Абдуллаев², С.Н. Тучкова², А.В. Крюков², С.Н. Маммаев³, Ж.А. Созаева², М.С.-Х. Созаева⁴, К.А. Акмалова², Л.З. Болиева⁵, А.И. Добросельская², М.Л. Максимов^{2, 6}, К.Б. Мирзаев², Д.А. Сычев²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»

Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 7, к. 2

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 367012, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики, Россия, 360003, г. Нальчик, ул. Ногмова, д. 91

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40

⁶ Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 420012, г. Казань ул. Бутлерова, д. 36

E-mail: abdullaevsp@gmail.com

Получена 05.08.2024

После рецензирования 18.11.2024

Принята к печати 20.12.2024

Чувствительность к лекарственным препаратам, в частности к фавипираву, может варьировать у представителей разных этнических групп. В исследованиях ранее показано, что носительство некоторых вариантов генов *АОХ1* и *СУР1А2* может ассоциироваться с повышенной частотой нежелательных реакций на фоне приёма фавипираву у пациентов с COVID-19. Данная работа посвящена изучению распространённости мутантных вариантов rs55754655 и rs10931910 гена *АОХ1* и rs762551 гена *СУР1А2* в различных этнических группах Северного Кавказа.

Цель. Охарактеризовать структуру распределения вариантов *АОХ1* (rs55754655 и rs10931910) и *СУР1А2* (rs762551) среди народов Северного Кавказа (осетин, балкарцев, кабардинцев, аварцев, даргинцев, лакцев, кумыков и лезгинов).

Материалы и методы. Изучена частота распределения вариантов генов *АОХ1* и *СУР1А2* среди 897 условно здоровых добровольцев (362 мужчин — 40,4% и 535 женщин — 59,6%; средний возраст — 34,6±6,3%), из 8 этнических групп Северного Кавказа: осетины, балкарцы, кабардинцы, аварцы, даргинцы, лакцы, кумыки и лезгины ($n=100$ для каждой), а также 97 русских (группа сравнения).

Для цитирования: А.Т. Лейнсоо, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, С.Н. Тучкова, А.В. Крюков, С.Н. Маммаев, Ж.А. Созаева, М.С.-Х. Созаева, К.А. Акмалова, Л.З. Болиева, А.И. Добросельская, М.Л. Максимов, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев. Распространённость полиморфизмов генов *АОХ1* и *СУР1А2*, ассоциированных с ответом на терапию фавипиравиром при новой коронавирусной инфекции COVID-19, среди этнических групп Северного Кавказа. *Фармация и фармакология*. 2024;12(6):420-430. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-430-430

© А.Т. Лейнсоо, Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев, С.Н. Тучкова, А.В. Крюков, С.Н. Маммаев, Ж.А. Созаева, М.С.-Х. Созаева, К.А. Акмалова, Л.З. Болиева, А.И. Добросельская, М.Л. Максимов, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев, 2024

For citation: A.T. Leinsoo, N.P. Denisenko, Sh.P. Abdullaev, S.N. Tuchkova, A.V. Kryukov, S.N. Mammaev, Zh.A. Sozaeva, M.S.-Kh. Sozaeva, K.A. Akmalova, L.Z. Bolieva, A.I. Dobroselskaya, M.L. Maksimov, K.B. Mirzaev, D.A. Sychev. Prevalence of *AOX1* and *CYP1A2* gene polymorphisms associated with response to favipiravir therapy in novel coronavirus infection COVID-19 among ethnic groups of the North Caucasus. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(6):420-430. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-420-430

Результаты. В результате анализа было обнаружено достоверное различие в частотах аллелей по генетическому полиморфизму rs10931910 *AOX1* между балкарцами и русскими ($p < 0,05$), лакцами и русскими ($p < 0,05$) и в особенности между даргинцами и русскими ($p < 0,0001$). Статистически значимых различий в частотах аллелей гена *CYP1A2* при сравнительном анализе этногрупп с группой сравнения обнаружено не было.

Заключение. Выявлены значимые различия в частоте полиморфизмов *AOX1* (rs10931910, rs55754655) у народов Северного Кавказа относительно русской популяции. Наибольшие отклонения зафиксированы у даргинцев: снижение частоты минорного аллеля rs10931910 до 28,5% ($p < 0,0001$) и rs55754655 до 3,0% ($p = 0,0105$). Результаты могут быть полезны для оптимизации терапии препаратами, являющимися субстратами *AOX1*, в число которых входит фавипиравир, применяемый для лечения пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: фавипиравир; COVID-19; этнические группы; *AOX1*; *CYP1A2*

Список сокращений: НР — нежелательная реакция; *AOX* — альдегидоксидаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ПЦР — полимеразная цепная реакция; дНТФ — дезоксинуклеотиды; ТРМТ — тиопуринметилтрансфераза.

Prevalence of *AOX1* and *CYP1A2* gene polymorphisms associated with response to favipiravir therapy in novel coronavirus infection COVID-19 among ethnic groups of the North Caucasus

A.T. Leinsoo^{1,2}, N.P. Denisenko², Sh.P. Abdullaev², S.N. Tuchkova², A.V. Kryukov², S.N. Mammaev³, Zh.A. Sozaeva², M.S.-Kh. Sozaeva⁴, K.A. Akmalova², L.Z. Bolieva⁵, A.I. Dobroselskaya², M.L. Maksimov^{2,6}, K.B. Mirzaev², D.A. Sychev²

¹ Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine,

3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow, Russia, 129090

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,

7 2nd Botkinsky Psge, room 2, Moscow, Russia, 125284

³ Dagestan State Medical University,

1 Lenin Sq., Makhachkala, Russia, 367012

⁴ Republican Clinical Hospital,

91 Nogmova Str., Nalchik, Russia, 360003

⁵ North Ossetian State Medical Academy,

40 Pushkinskaya Str., Vladikavkaz, Russia, 362019

⁶ Kazan State Medical Academy –

branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,

36 Butlerov Str., Kazan, Russia, 420012

E-mail: abdullaevsp@gmail.com

Received 05 July 2024

After peer review 18 Nov 2024

Accepted 20 Dec 2024

Drug sensitivity to, in particular to favipiravir, may vary among representatives of different ethnic groups. Studies have previously shown that carrying certain variants of the *AOX1* and *CYP1A2* genes may be associated with an increased incidence of adverse reactions with patients having COVID-19 and taking favipiravir. This work is devoted to studying the prevalence of mutant variants rs55754655 and rs10931910 of the *AOX1* gene and rs762551 of the *CYP1A2* gene in various ethnic groups of the North Caucasus.

The aim. To characterize the distribution structure of *AOX1* (rs55754655 and rs10931910) and *CYP1A2* (rs762551) variants among the peoples of the North Caucasus (Ossetians, Balkars, Kabardians, Avars, Dargins, Laks, Kumyks and Lezgins).

Materials and methods. The frequency of distribution of *AOX1* and *CYP1A2* gene variants was studied among 897 conditionally healthy volunteers (362 men — 40.4% and 535 women — 59.6%; average age — 34.6±6.3%), from 8 ethnic groups of the North Caucasus: Ossetians, Balkars, Kabardians, Avars, Dargins, Laks, Kumyks and Lezgins ($n=100$ for each), as well as 97 Russians (reference group).

Results. As a result of the analysis, a significant difference was found in the allele frequencies for the rs10931910 *AOX1* genetic polymorphism between Balkars and Russians ($p < 0.05$), Laks and Russians ($p < 0.05$), and especially between Dargins and Russians ($p < 0.0001$). No statistically significant differences in the allele frequencies of the *CYP1A2* gene were found in the comparative analysis of ethnic groups with the comparison group.

Conclusion. Significant differences were revealed in the frequency of *AOX1* polymorphisms (rs10931910, rs55754655) in the peoples of the North Caucasus relative to the Russian population. The largest deviations were recorded in Dargins: a decrease in the frequency of the minor allele rs10931910 to 28.5% ($p < 0.0001$) and rs55754655 to 3.0% ($p = 0.0105$). The results may be useful for optimizing therapy with medicines that are *AOX1* substrates, which include favipiravir, used to treat patients with COVID-19.

Keywords: favipiravir; COVID-19; ethnic groups; *AOX1*; *CYP1A2*

Abbreviations: AR — adverse reaction; *AOX* — aldehyde oxidase; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; PCR — polymerase chain reaction; дНТФ — deoxynucleotides; ТРМТ — thiopurine methyltransferase.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 стала настоящим вызовом для систем здравоохранения во всем мире. Поиск и определение вариантов медикаментозного лечения в кратчайшие сроки имело решающее значение в борьбе со вспышкой заболевания в 2020–2021 гг. Было выявлено, что структура генома SARS-CoV-2 на 75–80% была идентична последовательности генома SARS-CoV [1]. Это обусловило разработку схем этиотропной терапии с помощью фавипиравира, в показаниях которого были обозначены лечение SARS и MERS инфекций. Вместе с тем, широкое использование фавипиравира показало, что для этого препарата характерно развитие спектра нежелательных реакций (НР), включая повышение количества печёночных ферментов (АСТ/АЛТ), лейкопению, гиперурикемию и желудочно-кишечные нарушения [2]. Недавний метаанализ 25 клинических исследований, посвящённых оценке использования фавипиравира для лечения COVID-19, показал, что его применение ассоциируется с увеличением частоты развития НР (ОР=1,27, 95% ДИ: 1,05–1,54; 18 РКИ, 4699 участников) [2].

В последнее десятилетие большое развитие получила область фармакогенетики, посвящённая исследованию вклада генетического профиля пациента на фармакологический эффект получаемой фармакотерапии. В контексте развития НР на фоне применения фавипиравира при COVID-19, вызывает интерес поиск возможных ассоциаций генетических маркёров с безопасностью препарата. Метаболизм фавипиравира происходит преимущественно под действием альдегидоксидазы 1 (АОХ1) с образованием неактивного метаболита Т705М1 и в незначительной степени — под действием ксантиноксидазы [3]. Возможные ассоциации мутаций в гене АОХ1 с безопасностью фавипиравира у пациентов с COVID-19 в настоящий момент изучены мало, тем не менее, использование подхода «ген—кандидат» позволяет предположить данную связь. Кроме того, методом *in silico* с использованием программы PASS 2022 было спрогнозировано, что фавипиравир также является субстратом CYP1A2 [4].

В нашем более раннем исследовании, включавшем пациентов с COVID-19, получавших в стационаре фавипиравир, удалось обнаружить ассоциации носительства вариантов rs55754655 и rs10931910 гена АОХ1 и rs762551 гена CYP1A2 с повышением уровня печёночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) и лейкоцитов [5]. Также имеются данные о влиянии полиморфизма rs55754655 гена АОХ1 на метаболизм пуриновых соединений, в частности азатиоприна [6]. Таким образом, можно выдвинуть предположение, что при наличии сопутствующих заболеваний, требующих применения препаратов, являющихся субстратами АОХ1, генотипирование последнего

позволит своевременно назначать адекватную терапию и предотвратить возможные осложнения. Исследования, посвящённые взаимосвязи вариантов гена цитохрома CYP1A2 и лекарственного ответа препаратов, используемых для лечения COVID-19, крайне немногочисленны. Так, на выборке из 60 пациентов было показано, что генетические полиморфизмы rs2069514 и rs762551 в гене CYP1A2 имеют статистически значимое прогностическое значение в отношении тяжести течения COVID-19 [7].

В работах ряда авторов было показано, что в России варьирует частота значимых фармакогенетических маркёров между популяциями и этническими группами [8–10]. Уровень генетической гетерогенности популяций России, например, по генам цитохромов, относительно невысок, но тесно связан с географическим положением проживания этих популяций. Особое внимание следует уделить Северному Кавказу, который является наиболее этнически разнообразным регионом и представляет собой идеальный объект для изучения различий в распределении генетических вариаций в этнических группах [11]. Определение характера носительства фармакогенетических маркёров среди местных популяций остаётся важной задачей в контексте перехода к персонализированной медицине. Знание структуры распределения маркёров может помочь выделить области и регионы, где внедрение тестирования будет наиболее приоритетным и обоснованным с точки зрения системы здравоохранения. Это также позволяет избежать ненужного и неоправданного назначения тестирования для всех пациентов без необходимости.

В связи с вышеизложенным, **ЦЕЛЬЮ** данного исследования было охарактеризовать структуру распределения вариантов АОХ1 (rs55754655 и rs10931910) и CYP1A2 (rs762551) среди народов Северного Кавказа (осетин, балкарцев, кабардинцев, аварцев, даргинцев, лакцев, кумыков и лезгинов) для прогнозирования ответа на препараты-субстраты этих ферментов, включая фавипиравир.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено поперечное ретроспективное генетико-эпидемиологическое исследование на условно здоровых добровольцах для определения популяционной частоты полиморфизмов генов АОХ1 и CYP1A2, которые, согласно литературным данным [3, 5, 12], влияют на метаболизм и безопасность фавипиравира.

В исследовании приняли участие 897 условно здоровых добровольцев — мужчин ($n=362$) и женщин ($n=535$) из 9 этнических групп: по 100 участников из осетинской, балкарской, кабардинской, аварской, даргинской, лакской, кумыкской и лезгинской этнических групп (Северный Кавказ) и 97 русских.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, этническая принадлежность определялась путём самоидентификации участников и их родителей. Как показано в ранее проведённом исследовании [13], отмечается высокая корреляция между использованным методом самоидентификации и определением микросателлитных маркёров этнической принадлежности.

Критерии невключения: в исследование не включали потомков смешанных браков; отказ от участия в исследовании.

Условия исследования

Сбор биологического материала проводился на базах ГБУ Республики Дагестан «Лакская Центральная районная больница», Клинической больницы ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России и ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава КБР.

Продолжительность исследования

Биоматериал для анализа был получен из биоресурсной коллекции ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, сформированной в период с 2015 по 2021 г. Лабораторное генотипирование и статистическая обработка данных проведены в 2024 г. Таким образом, работа представляет собой ретроспективный анализ распространённости аллелей в отобранных выборках.

Генотипирование

Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Выделение ДНК проводили из 100 мкл венозной крови, собранной в пробирки с этилендиаминтетраацетатом (VACUETTE, Greiner Bio-One, Австрия). Выделение ДНК осуществляли с помощью наборов реагентов «ДНК-Экстран-1» (ЗАО «Синтол», Россия) и МагноПрайм ЮНИ (ООО «НекстБио», Россия) согласно инструкции производителя.

Наличие генетических полиморфизмов выявляли с помощью наборов реагентов, содержащих аллельспецифичные TaqMan® зонды (Applied Biosystems, США; ООО «ТестГен», Россия) на амплификаторах Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories Inc., США). ПЦР проводили в реакционном объёме 10 мкл, содержащем геномную ДНК — 15 нг, олигонуклеотидные праймеры — 0,5 нМ, 10X ПЦР-буфер — 1 мкл, дезоксинуклеотиды (дНТФ) — 250 мкМ, хлорид магния — 3 мМ и ДНК-полимеразу — 0,25 U. Программа амплификации включала предварительную инкубацию при 95°C в течение 3 мин, затем в течение 50 циклов денатурацию при 95°C — 10 сек и отжиг при 60°C — 30 сек. Анализ основан на детекции флуоресцентного

сигнала после каждого цикла амплификации. Генотипы определяли по кривым нарастания флуоресценции в каналах FAM и VIC.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Этическим комитетом научных исследований федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 15 от 16.10.2021 г.). На этапе сбора биологического материала исследование было одобрено Локальным этическим комитетом государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики (протокол № 2 от 05.09.2016 г.); государственного бюджетного учреждения республики Дагестан «Лакская Центральная районная больница» (протокол № 12 от 22.09.2015 г.); Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11-3 от 16.11.2016 г.). Исследование проводилось в соответствии с законодательством РФ и международными нормативно-правовыми документами (Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации, 2013 год; Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005).

Все участники дали своё добровольное информированное согласие на участие в исследовании и на забор, хранение генетического материала. По условиям информированного согласия все результаты исследования могут быть проанализированы и опубликованы в соответствующем научном журнале без раскрытия персональных идентификаторов.

Статистический анализ

Размер выборки (100 человек на этногруппу) определён на основе практики популяционно-генетических исследований изолированных популяций [11, 14].

Оценку соответствия независимому распределению аллелей по каждому гену по закону Харди-Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона ($p < 0,05$).

Распределение аллелей AOX1 (rs55754655 и rs10931910) и CYP1A2 (rs762551) внутри русской этнической группы использовали в качестве референсных значений.

В качестве референсной группы выбраны русские ($n=97$), представляющие крупнейший

этнос России. Это позволяет: интерпретировать результаты в контексте общероссийских клинических рекомендаций; сопоставлять данные с предыдущими фармакогенетическими исследованиями [8, 10, 15]; оценить специфику северокавказских популяций относительно доминирующей демографической группы страны.

Межгрупповые сравнения частот аллелей проводили критерием χ^2 (с поправкой Йейтса при малых ожидаемых частотах ($n=5-10$; $p < 0,05$). Нормальность распределения не анализировалась, так как работа с категориальными данными не требует параметрических тестов. Оценку результатов проводили в программе GraphPad InStat (GraphPad Software Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты генотипирования субъектов по частоте генотипов и носительству вариантов изучаемых маркёров представлены в таблицах 1–3.

В подавляющем большинстве случаев распределение генотипов *AOX1* и *CYP1A2* соответствовало закону равновесного распределения Харди-Вайнберга. Исключения составили *AOX1* rs10931910 T>C ($p=0,0188$; табл. 1) и *CYP1A2**F1 rs762551 A>C ($p=0,0132$, табл. 3) у кабардинцев, где было представлено избыточное количество гетерозиготных аллелей, и *AOX1* rs55754655 T>C у даргинцев ($p=0,0018$). С одной стороны, закон Харди-Вайнберга описывает равновесие частот аллелей в популяции, однако в реальных условиях в популяциях могут действовать факторы, нарушающие это равновесие. С другой стороны, нужно принимать во внимание сравнительно редкую распространённость аллели rs55754655 у даргинцев в сравнении с другими этногруппами, могут иметь место статистические погрешности, требующие увеличения выборки даргинской этногруппы при дальнейших исследованиях данного генетического полиморфизма.

В контексте нашего исследования результаты анализа выявили достоверные различия в частотах аллелей по rs10931910 гена *AOX1* между балкарцами и русскими, даргинацами и русскими, а также лакцами и русскими; в отношении rs55754655 гена *AOX1* — между даргинцами и русскими (табл. 4).

Статистически значимых различий в частотах аллелей гена *CYP1A2* при сравнительном анализе этногрупп обнаружено не было.

Несмотря на относительно небольшую выборку в каждой из групп, статистически значимо отличающихся от группы сравнения, в этносах заметно неравномерное распределение частоты носительства аллельных вариантов. Так, наибольшая встречаемость минорного варианта rs10931910 гена *AOX1* составила 48,5% у аварцев и русских, наименьшая — 28,5% у даргинцев. Похожее распределение и у аллелей rs55754655 того же гена: наименьшая у даргинцев (3%), наибольшая

у осетин (11,5%), чуть меньше у русских — 9,8%. Однако для другого гена подобное не было характерно: наибольшим и наименьшим процентом встречаемости мутантной аллели обладали этногруппы лезгинов и осетин — 42,5 и 26,5% соответственно.

Согласно данным базы Ensemble 2024 [16], частота аллели C rs10931910 гена *AOX1* составляет 43,5%, что является наиболее низким показателем среди всех крупных этнических групп — для них данная аллель является мажорной. В изучаемых нами выборках доля минорного аллеля также не доходила до 50%. Частота мутантного аллеля C rs55754655 гена *AOX1* в европейской популяции, напротив, встречается чаще, чем в большинстве других, и составляет 12%. В наших выборках частоты данной аллели ниже, чем в среднем по популяции. Минорная аллель A rs762551 гена *CYP1A2**F1 в большой популяции имеет частоту 32%. Частота носительства данной аллели среди этногрупп Северного Кавказа была выше 32% за исключением осетин, балкарцев и аварцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Было проведено сравнение частоты встречаемости изучаемых вариантов аллелей в группах. Народы Северного Кавказа отличаются более компактной областью проживания по сравнению с русским этносом, который проживает относительно равномерно по всей территории России. Северный Кавказ является прекрасным примером региона, где на распределение генов могут значительно влиять географический фактор — горный изолированный характер расселения определяет генетическую структуру населения [15]. Так, в регионе Каспийского моря проживает 26 из 50 автохтонных народов Северного Кавказа. В наше исследование были включены 5 народов Республики Дагестан — аварцы, даргинцы, лакцы, кумыки, лезгины. Следующей этнической группой, включённой в наше исследование, являются осетины — ираноязычный народ, проживающий на северном и южном склоне Большого Кавказского хребта. Кабардинцы, народ, относящийся к абхазо-адыгской языковой группе, составляют большинство населения Кабардино-Балкарской республики. Вторым по численности этносом республики являются балкарцы — тюркоязычный народ алтайской языковой семьи. Выборка данных популяций была обусловлена тем критерием, что на генетическую изолированность могут так же влиять религиозная разобщённость и отсутствие общего языка (*lingua franca*) среди кавказских народов. В более ранних работах было показано, что распределение фармакологически значимых генетических маркёров согласуется с данной особенностью популяций, проживающих на территории Северного Кавказа — этнические группы значительно отличаются относительно распределения фармакогенетических маркёров [15, 17].

Таблица 1 – Оценка соответствия генотипов AOX1 rs10931910 T>C закону Харди-Вайнберга

Этническая группа (n)	Пол (n)	Возраст, лет (M±SD)	Частота	Генотип			Частота минорного аллеля, %	Соответствие распределению Харди-Вайнберга	
				TT	TC	CC		χ^2	p
Русские (n=97)	Муж (17) Жен (80)	43±12	набл.	24	52	21	48,45%	0,5196	0,4710
			ожд.	25,8	48,5	22,8			
			%	24,7%	53,6%	21,6%			
Осетины (n=100)	Муж (27) Жен (73)	33±11	набл.	35	42	23	44,00%	2,1823	0,1396
			ожд.	31,4	49,3	19,4			
			%	35,0%	42,0%	23,0%			
Балкарцы (n=100)	Муж (41) Жен (49)	46±19	набл.	34	56	10	38,00%	3,5515	0,0595
			ожд.	38,4	47,1	14,4			
			%	34,0%	56,0%	10,0%			
Кабардинцы (n=100)	Муж (38) Жен (62)	47±18	набл.	25	61	14	44,50%	5,5198	0,0188
			ожд.	30,8	49,4	19,8			
			%	25,0%	61,0%	14,0%			
Аварцы (n=100)	Муж (79) Жен (21)	24±9	набл.	27	50	23	48,00%	0,0003	0,9872
			ожд.	27,0	49,9	23,0			
			%	27,0%	50,0%	23,0%			
Даргинцы (n=100)	Муж (63) Жен (37)	31±15	набл.	51	41	8	28,50%	0,0036	0,9521
			ожд.	51,1	40,8	8,1			
			%	51,0%	41,0%	8,0%			
Лакцы (n=100)	Муж (53) Жен (47)	29±9	набл.	41	43	17	38,12%	0,9613	0,3269
			ожд.	38,7	47,6	14,7			
			%	40,6%	42,6%	16,8%			
Кумыки (n=100)	Муж (20) Жен (80)	34±11	набл.	37	41	22	42,50%	2,5961	0,1071
			ожд.	33,1	48,9	18,1			
			%	37,0%	41,0%	22,0%			
Лезгины (n=100)	Муж (24) Жен (76)	35±10	набл.	37	53	20	42,27%	0,0180	0,8933
			ожд.	36,7	53,7	19,7			
			%	33,6%	48,2%	18,2%			

Таблица 2 – Оценка соответствия генотипов AOX1 rs55754655 T>C закону Харди-Вайнберга

Этническая группа (n)	Пол (n)	Возраст, лет (M±SD)	Частота	Генотип			Частота минорного аллеля, %	Соответствие распределению Харди-Вайнберга	
				TT	TC	CC		χ^2	p
Русские (n=97)	Муж (17) Жен (80)	43±12	набл.	80	15	2	9,79%	1,5111	0,2190
			ожд.	78,9	17,1	0,9			
			%	82,5%	15,5%	2,1%			
Осетины (n=100)	Муж (27) Жен (73)	33±11	набл.	78	21	1	11,50%	0,1004	0,7513
			ожд.	78,3	20,4	1,3			
			%	78,0%	21,0%	1,0%			
Балкарцы (n=100)	Муж (41) Жен (49)	46±19	набл.	86	14	0	7,00%	0,5665	0,4516
			ожд.	86,5	13,0	0,5			
			%	86,0%	14,0%	0,0%			
Кабардинцы (n=100)	Муж (38) Жен (62)	47±18	набл.	83	17	0	8,50%	0,8630	0,3529
			ожд.	83,7	15,6	0,7			
			%	83,0%	17,0%	0,0%			
Аварцы (n=100)	Муж (79) Жен (21)	24±9	набл.	86	14	0	7,00%	0,5665	0,4516
			ожд.	86,5	13,0	0,5			
			%	86,0%	14,0%	0,0%			
Даргинцы (n=100)	Муж (63) Жен (37)	31±15	набл.	95	4	1	3,00%	9,7791	0,0018
			ожд.	94,1	5,8	0,1			
			%	95,0%	4,0%	1,0%			
Лакцы (n=100)	Муж (53) Жен (47)	29±9	набл.	91	9	0	4,50%	0,2220	0,6375
			ожд.	91,2	8,6	0,2			
			%	91,0%	9,0%	0,0%			
Кумыки (n=100)	Муж (20) Жен (80)	34±11	набл.	89	10	1	6,00%	1,2877	0,2565
			ожд.	88,4	11,3	0,4			
			%	89,0%	10,0%	1,0%			
Лезгины (n=100)	Муж (24) Жен (76)	35±10	набл.	88	12	0	6,00%	0,4074	0,5233
			ожд.	88,4	11,3	0,4			
			%	88,0%	12,0%	0,0%			

Таблица 3 – Оценка соответствия генотипов *CYP1A2*F1 rs762551 A>C* закону Харди-Вайнберга

Этническая группа (n)	Пол (n)	Возраст, лет (M±SD)	Частота	Генотип			Частота минорного аллеля, %	Соответствие распределению Харди-Вайнберга	
				AA	AC	CC		χ^2	p
Русские (n=97)	Муж (17) Жен (80)	43±12	набл.	41	44	12	35,05%	0,0014	0,9707
			ожд.	40,9	44,2	11,9			
			%	42,3%	45,4%	12,4%			
Осетины (n=100)	Муж (27) Жен (73)	33±11	набл.	51	45	4	26,50%	2,4081	0,1207
			ожд.	54,0	39,0	7,0			
			%	51,0%	45,0%	4,0%			
Балкарцы (n=100)	Муж (41) Жен (49)	46±19	набл.	52	39	9	28,50%	0,1854	0,6667
			ожд.	51,1	40,8	8,1			
			%	52,0%	39,0%	9,0%			
Кабардинцы (n=100)	Муж (38) Жен (62)	47±18	набл.	38	56	6	34,00%	6,1391	0,0132
			ожд.	43,6	44,9	11,6			
			%	38,0%	56,0%	6,0%			
Аварцы (n=100)	Муж (79) Жен (21)	24±9	набл.	47	44	9	31,00%	0,0813	0,7755
			ожд.	47,6	42,8	9,6			
			%	47,0%	44,0%	9,0%			
Даргинцы (n=100)	Муж (63) Жен (37)	31±15	набл.	40	44	16	38,00%	0,4384	0,5079
			ожд.	38,4	47,1	14,4			
			%	40,0%	44,0%	16,0%			
Лакцы (n=100)	Муж (53) Жен (47)	29±9	набл.	38	42	20	41,00%	1,7390	0,1873
			ожд.	34,8	48,4	16,8			
			%	38,0%	42,0%	20,0%			
Кумыки (n=100)	Муж (20) Жен (80)	34±11	набл.	37	48	15	39,00%	0,0078	0,9297
			ожд.	37,2	47,6	15,2			
			%	37,0%	48,0%	15,0%			
Лезгины (n=100)	Муж (24) Жен (76)	35±10	набл.	35	45	20	42,50%	0,6286	0,4279
			ожд.	33,1	48,9	18,1			
			%	35,0%	45,0%	20,0%			

Таблица 4 – Частота носительства аллелей по генетическим маркерам *AOX1 (rs55754655 и rs10931910)* и *CYP1A2 (rs762551)* среди различных этногрупп Северного Кавказа в сравнении с популяцией русских

Этнические группы (n)	<i>AOX1 rs10931910 T>C</i>			<i>AOX1 rs55754655 T>C</i>			<i>CYP1A2*F1 rs762551 A>C</i>		
	Доля минорного аллеля, n (%)	χ^2	p	Доля минорного аллеля, n (%)	χ^2	p	Доля минорного аллеля, n (%)	χ^2	p
Русские (n=97)	94 (48,5%)	—	—	19 (9,8%)	—	—	68 (35,1%)	—	—
Осетины (n=100)	88 (44,0%)	0,786	0,3754	23 (11,5%)	0,301	0,5832	53 (26,5%)	3,384	0,0658
Балкарцы (n=100)	76 (38,0%)	4,387	0,0362	14 (7,0%)	1,002	0,3169	57 (28,5%)	1,951	0,1624
Кабардинцы (n=100)	89 (44,5%)	0,619	0,4315	17 (8,5%)	0,199	0,6559	68 (34%)	0,048	0,8263
Аварцы (n=100)	96 (48,0%)	0,008	0,9282	14 (7,0%)	1,002	0,3169	62 (31,0%)	0,731	0,3925
Даргинцы (n=100)	57 (28,5%)	16,588	<0,0001	6 (3,0%)	6,548	0,0105	76 (38,0%)	0,369	0,5435
Лакцы (n=100)	77 (38,5%)	3,972	0,0463	9 (4,5%)	3,417	0,0645	82 (41,0%)	1,478	0,2241
Кумыки (n=100)	85 (42,5%)	1,408	0,2354	12 (6,0%)	1,955	0,162	78 (38,0%)	0,658	0,4172
Лезгины (n=100)	83 (41,5%)	1,924	0,1654	12 (6,0%)	1,955	0,162	85 (42,5%)	2,3	0,1294

Знание распределения клинически значимых маркеров среди этнических групп населения позволяет выделить регионы с повышенной чувствительностью к определённым препаратам. С практической точки зрения изучение вопросов носительства полиморфных аллелей генов,

участвующих в биотрансформации и эффектах препаратов в различных популяциях, представляется актуальным с позиции оптимизации проведения фармакогенетических исследований и внедрения подобного тестирования в рутинную практику в отдельных регионах.

Цитохром P450 (CYP) — суперсемейство монооксигеназ, содержащих гем в качестве кофактора и находящихся во всех клетках и тканях млекопитающих, за исключением созревших эритроцитов и клеток скелетной мышечной ткани [18]. CYP наиболее изучены в качестве ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты. Для CYP1A2, субстратом которого по данным *in silico* моделирования, является фавипиравир, выявлены некоторые взаимосвязи вариантов гена фермента с изменением лекарственного ответа на клозапин, пароксетин, опиоиды, эсциталопрам [19]. Частота НР на препараты выше у носителей аллелей, снижающих активность фермента, что приводит к снижению метаболизма и его выведению из организма, что и обуславливает проявление токсических эффектов. В контексте нашего исследования мы не выявили того, что частота аллеля rs762551 гена CYP1A2 различается в изученных группах. Таким образом, можно предполагать, что население Северокавказского региона не выделяется повышенной чувствительностью к фавипиравире. Однако необходимо дальнейшее изучение вклада CYP1A2 и его вариантов на изменение метаболизма и эффектов препарата.

Альдегидоксидаза (АОХ) — молибденсодержащий флавофермент, участвующий в I фазе метаболизма лекарственных препаратов [20]. У млекопитающих идентифицировано 4 изоформы АОХ, но при этом функциональным геном из них является только АОХ1 [21]. Белок АОХ1 локализован в цитоплазме и представлен, главным образом, в виде мономеров и гомодимеров. Его функция заключается в катализе окисления множества различных альдегидов и гетероциклических молекул лекарственных препаратов, содержащих атомы азота, таких как азатиоприн, фамцикловир и метотрексат [22, 23], а также в катализе восстановления азотистых ароматических соединений, таких как нитразепам и дантролен [12, 24]. Результаты нескольких исследований указывают на клиническую значимость взаимодействий между молекулами лекарственных препаратов, являющихся субстратами АОХ1, например, между метотрексатом и фавипиравиром у пациента с остеосаркомой [25]. С учётом этого, ингибирование АОХ1 может стать эффективным подходом, блокирующим метаболизм метотрексата и тем самым повышающим его эффективность [26]. Таким образом, необходимо учитывать ферментативную активность АОХ1, когда при применении стандартных доз препаратов, являющихся субстратами АОХ1, у пациента не наблюдается адекватного ответа на терапию.

В нашем исследовании на выборке, включавшей по 100 добровольцев из различных этнических групп Северного Кавказа, были получены данные о неоднородности распределения полиморфизмов rs10931910 и rs55754655 гена АОХ1. Наибольшие

отличия от популяции русских среди народов Северного Кавказа демонстрировали варианты гена АОХ1. Так, помимо более низкой распространённости аллели С в полиморфизме rs55754655 у даргинцев (3% в сравнении с 9,8% у русских, $p=0,0105$), также наблюдается снижение частоты аллели риска С в rs10931910 Т>С по сравнению с русской популяцией (48,5%), балкарцами (38%), лакцами (38,5%) и даргинцами (28,5%; $p < 0,0001$). Данные наблюдения вероятно свидетельствуют о вырождении аллелей риска в гене АОХ1 в отдельных популяциях Северного Кавказа.

На сегодняшний день есть данные единичных исследований, в которых показана ассоциация отдельных полиморфизмов гена АОХ1 и ответом на терапию азатиоприном [27], аллопуринолом [28], противоопухолевым препаратом ХК469 [29]. Так, при наличии мутации rs55754655 Т>С в сочетании с повышенным уровнем тиопуринметилтрансферазы (ТРМТ) только 33% пациентов демонстрировали нормальный ответ на терапию азатиоприном. В обратном случае, когда оба данных фактора были благоприятными — аллель Т в rs55754655 в сочетании с нормальным уровнем ТРМТ — нормальный ответ на терапию азатиоприном наблюдали уже в 86% случаев [27]. Генетические полиморфизмы rs11678615 С>Т, rs3731722 А>G и rs75995567 Т>С, в свою очередь, приводили к необходимости повышения дозы аллопуринола до 300 мг/сут и более [28]. Наконец мутация rs10931910 Т>С приводила к замедлению выведения из организма противоопухолевого препарата ХК469 на 41% в случае гетерозиготы ТС и на 67% в случае гомозиготы СС при терапии солидных опухолей [29].

В официальных инструкциях по медицинскому применению фавипиравира¹, доступных на сайте Государственного реестра лекарственных средств, есть указание на межлекарственное взаимодействие фавипиравира с пиразинамидом, репаглинидом, теофиллином, фамцикловиром, сулиндаком, и именно взаимодействие с последними двумя лекарственными препаратами связано с ингибированием АОХ фавипиравиром.

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение клинического значения полиморфизмов гена АОХ1 при назначении лекарственных препаратов, биотрансформация которых связана с ферментом АОХ1, а также межлекарственных взаимодействий на его уровне, в том числе фавипиравира, что особенно важно для пациентов с сопутствующими заболеваниями, при которых могут быть назначены другие препараты-субстраты

¹ Фавипиравир. Государственный реестр лекарственных средств РФ. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=фавипиравир&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®ttype=1%2c6&pageSize=10&token=aa088037-2cb7-4cb6-94aa-b1f60b5e5ba5&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>

АОХ1. Генотипирование исследованных нами полиморфизмов в дальнейшем может стать одним из важных способов повышения эффективности и безопасности терапии пациентов с COVID-19.

Ограничения исследования

Основным ограничением работы является отсутствие предварительного расчёта мощности выборки. Хотя объём групп ($n=100$ для этносов Кавказа, $n=97$ для русских) соответствует стандартам популяционных исследований [11, 13, 15] и обеспечивает приемлемую точность для частот аллелей $>5\%$ (погрешность $\leq 7\%$), для редких вариантов (например, rs55754655 с частотой 3% у даргинцев) погрешность оценки достигает $3,4\%$ (95% ДИ: $0,6-8,5\%$), что могло повлиять на надёжность выявленных межгрупповых различий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования охарактеризована популяционная частота

клинически значимых полиморфизмов генов АОХ1 (rs55754655, rs10931910) и СУР1А2 (rs762551) у этнических групп Северного Кавказа. Установлены статистически значимые различия в распределении аллелей АОХ1 между русской референсной группой и коренными народами региона: более низкие частоты минорного аллеля rs10931910 у балкарцев ($38,0$ vs $48,5\%$, $p=0,036$), лакцев ($38,5$ vs $48,5\%$, $p=0,046$) и даргинцев ($28,5$ vs $48,5\%$, $p < 0,0001$); редкая встречаемость аллеля риска rs55754655 отмечена у даргинцев ($3,0$ vs $9,8\%$, $p=0,0105$).

Представленные данные создают основу для персонализированного назначения субстратов АОХ1, включая фавипиравир, в регионе Северного Кавказа. Носительство выявленных вариантов ассоциировано с изменением метаболизма препарата и риском НР (гепатотоксичность, лейкопения). Вместе с тем, клиническая значимость данных полиморфизмов требует дальнейшей верификации в проспективных исследованиях с участием пациентов, получающих терапию.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тема государственного задания «Разработка системы поддержки принятия врачебных решений для прогнозирования нежелательных лекарственных реакций у пациентов с COVID-19 на основе фармакогенетического тестирования» (ЕГИСУ НИОКТР № 122021800321-2).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Т. Лейнсоо — написание текста рукописи, выполнение лабораторной части исследований; Н.П. Денисенко, Ш.П. Абдуллаев — критическая оценка результатов и текста рукописи; С.Н. Тучкова — статистическая обработка и оценка полученных результатов; А.В. Крюков, С.Н. Маммаев, Ж.А. Созаева, М.С.-Х. Созаева, К.А. Акмалова, Л.З. Болиева — отбор участников исследования, сбор биологического материала; А.И. Добросельская — выполнение лабораторной части исследований; М.Л. Максимов, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев — научное консультирование. 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 и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Ghasemnejad-Berenji M., Pashapour S. Favipiravir and COVID-19: A Simplified Summary // Drug Res (Stuttg). – 2021. – Vol. 71, No. 3. – P. 166–170. DOI: 10.1055/a-1296-7935
- Korula P., Alexander H., John JS., Kirubakaran R., Singh B., Tharyan P., Rupali P. Favipiravir for treating COVID-19 // Cochrane Database Syst Rev. – 2024. – Vol. 2, No. 2. – P. CD015219. DOI: 10.1002/14651858.CD015219.pub2
- Madelain V., Nguyen TH., Olivo A., de Lamballerie X., Guedj J., Taburet AM., Mentré F. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials // Clin Pharmacokinet. – 2016. – Vol. 55, No. 8. – P. 907–923. DOI: 10.1007/s40262-015-0364-1
- Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource // Chem Heterocycl Compd. – 2014. – Vol. 50, No. 3. – P. 444–457. DOI: 10.1007/S10593-014-1496-1/METRICS
- Темирбулатов И.И., Крюков А.В., Мирзаев К.Б., Денисенко Н.П., Абдуллаев Ш.П., Петрова А.В., Ткач Е.П., Шипачева А.В., Сычев Д.А. Фармакогенетические маркеры безопасности фавипиравира при лечении пациентов с COVID-19 // Антибиотики и химиотерапия. – 2023. – Т. 68, № 5–6. – С. 55–61. DOI: 10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-55-61
- Kurzwaski M., Dziewanowski K., Safranow K., Drozdziak M. Polymorphism of genes involved in purine metabolism (XDH, AOX1, MOCOS) in kidney

- transplant recipients receiving azathioprine // *Ther Drug Monit.* – 2012. – Vol. 34, No. 3. – P. 266–274. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31824aa681
7. Bozkurt I., Gözler T., Yüksel I., Ulucan K., Tarhan K.N. Prognostic Value of *CYP1A2* (rs2069514 and rs762551) Polymorphisms in COVID-19 Patients // *Balkan J Med Genet.* – 2023. – Vol. 26, No. 1. – P. 35–42. DOI: 10.2478/bjmg-2023-0005
 8. Ромодановский Д.П., Хапаев Б.А., Игнатъев И.В., Кукес В.Г., Каркищенко В.Н. Частоты «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9* у карачаевцев и черкесов // *Биомедицина.* – 2010. – Т. 1, № 2. – С. 33–37. EDN: NTVJLV
 9. Батурин В.А., Царукян А.А., Колодийчук Е.В. Исследование полиморфизма гена *CYP2C9* в этнических группах населения Ставропольского края // *Медицинский Вестник Северного Кавказа.* – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 45–48. DOI: 10.14300/mnnc.2014.09013
 10. Mirzaev K.B., Fedorinov D.S., Ivashchenko D.V., Sychev D.A. ADME pharmacogenetics: future outlook for Russia // *Pharmacogenomics.* – 2019. – Vol. 20, No. 11. – P. 847–865. DOI: 10.2217/pgs-2019-0013
 11. Абдуллаев Ш.П., Денисенко Н.П., Мирзаев К.Б., Шуев Г.Н., Созаева Ж.А., Качанова А.А., Маммаев С.Н., Касаева Э.А., Гафуров Д.М., Гришина Е.А., Сычев Д.А. Распространенность полиморфизмов генов *CYP2C8*, *PTGS-1, 2*, ассоциированных с чувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам, среди этнических групп Северного Кавказа // *Терапевтический архив.* – 2021. – Т. 93, № 11. – С. 1334–1339. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201220
 12. Demir E., Sütçüoğlu O., Demir B., Ünsal O., Yazıcı O. A possible interaction between favipiravir and methotrexate: Drug-induced hepatotoxicity in a patient with osteosarcoma // *J Oncol Pharm Pract.* – 2022. – Vol. 28, No. 2. – P. 445–448. DOI: 10.1177/10781552211031304
 13. Tang H., Quertermous T., Rodriguez B., Kardia S.L., Zhu X., Brown A., Pankow J.S., Province M.A., Hunt S.C., Boerwinkle E., Schork N.J., Risch N.J. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies // *Am J Hum Genet.* – 2005. – Vol. 76, No. 2. – P. 268–275. DOI: 10.1086/427888
 14. Yunusbayev B., Kutuev I., Khusainova R., Guseinov G., Khusnutdinova E. Genetic structure of Dagestan populations: a study of 11 Alu insertion polymorphisms // *Hum Biol.* – 2006. – Vol. 78, No. 4. – P. 465–476. DOI: 10.1353/hub.2006.0059
 15. Балановская Е.В., Абдуллаев Ш.П., Горин И.О., Белов Р.О., Мукатдарова Е.А., Пылёв В.Ю. Геногеография фармакогенетически значимых ДНК-маркеров *CYP2C19* суперсемейства цитохромов в народонаселении России и сопредельных стран // *Вестник РГМУ.* – 2023. – № 5. – С. 27–41. DOI: 10.24075/vrgmu.2023.039
 16. Harrison P.W., Amode M.R., Austine-Orimoloye O., et al. Ensembl 2024 // *Nucleic Acids Res.* – 2024. – Vol. 52, No. D1. – P. D891–D899. DOI: 10.1093/nar/gkad1049
 17. Балановская Е.В., Петрушенко В.С., Кошель С.М., Почешхова Э.А., Черневский Д.К., Мирзаев К.Б., Абдуллаев Ш.П., Балановский О.П. Картографический атлас распространения 45 фармакогенетических маркеров в народонаселении России и сопредельных стран // *Вестник РГМУ.* – 2020. – № 6. – С. 39–52. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.080
 18. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, No. 18. – P. 1824–1836. DOI: 10.1001/jama.2020.6019
 19. Whirl-Carrillo M., Huddart R., Gong L., Sangkuhl K., Thorn C.F., Whaley R., Klein T.E. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine // *Clin Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 110, No. 3. – P. 563–572. DOI: 10.1002/cpt.2350
 20. Ueda H., Narumi K., Furugen A., Saito Y., Kobayashi M. Thers35217482 (T755I) single-nucleotide polymorphism in aldehyde oxidase-1 attenuates proteindimer formation and reduces the rates of phthalazine metabolism // *Drug Metab Dispos.* – 2022. – DMD-AR-2022-000902. DOI: 10.1124/dmd.122.000902
 21. Garattini E., Fratelli M., Terao M. Mammalian aldehyde oxidases: genetics, evolution and biochemistry // *Cell Mol Life Sci.* – 2008. – Vol. 65, No. 7–8. – P. 1019–1048. DOI: 10.1007/s00018-007-7398-y
 22. Obach R.S., Huynh P., Allen M.C., Beedham C. Human liver aldehyde oxidase: inhibition by 239 drugs // *J Clin Pharmacol.* – 2004. – Vol. 44, No. 1. – P. 7–19. DOI: 10.1177/0091270003260336
 23. Kitamura S., Sugihara K., Ohta S. Drug-metabolizing ability of molybdenum hydroxylases // *Drug Metab Pharmacokinet.* – 2006. – Vol. 21, No. 2. – P. 83–98. DOI: 10.2133/dmpk.21.83
 24. Konishi K., Fukami T., Gotoh S., Nakajima M. Identification of enzymes responsible for nitrazepam metabolism and toxicity in human // *Biochem Pharmacol.* – 2017. – Vol. 140. – P. 150–160. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.06.114
 25. Amano T., Fukami T., Ogiso T., Hirose D., Jones J.P., Taniguchi T., Nakajima M. Identification of enzymes responsible for dantrolene metabolism in the human liver: A clue to uncover the cause of liver injury // *Biochem Pharmacol.* – 2018. – Vol. 151. – P. 69–78. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.03.002
 26. Morgan S.L., Baggott J.E. The importance of inhibition of a catabolic pathway of methotrexate metabolism in its efficacy for rheumatoid arthritis // *Med Hypotheses.* – 2019. – Vol. 122. – P. 10–15. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.10.002
 27. Smith M.A., Marinaki A.M., Arenas M., Shobowale-Bakre M., Lewis C.M., Ansari A., Duley J., Sanderson J.D. Novel pharmacogenetic markers for treatment outcome in azathioprine-treated inflammatory bowel disease // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009. – Vol. 30, No. 4. – P. 375–384. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04057.x
 28. Carroll M.B., Smith D.M., Shaak T.L. Genomic sequencing of uric acid metabolizing and clearing genes in relationship to xanthine oxidase inhibitor dose // *Rheumatol Int.* – 2017. – Vol. 37, No. 3. – P. 445–453. DOI: 10.1007/s00296-016-3592-2
 29. Ramírez J., Kim T.W., Liu W., Myers J.L., Mirkov S., Owzar K., Watson D., Mulkey F., Gamazon E.R., Stock W., Undevia S., Innocenti F., Ratain M.J. A pharmacogenetic study of aldehyde oxidase I in patients treated with XK469 // *Pharmacogenet Genomics.* – 2014. – Vol. 24, No. 2. – P. 129–132. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000023

АВТОРЫ

Лейнсоо Арво Тоомасович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ; старший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркёров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4006-6787. E-mail: aequorin@yandex.ru

Денисенко Наталья Павловна – кандидат медицинских наук заместитель директора НИИ молекулярной и персонализированной медицины, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3278-5941. E-mail: natalypilipenko3990@gmail.com

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич – кандидат биологических наук, заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркёров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9001-1499. E-mail: abdullaevsp@gmail.com

Тучкова Светлана Николаевна – младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркёров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0009-0001-2744-2752. E-mail: svetlanatuch1998@gmail.com

Крюков Александр Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID: 0000-0001-7903-2977. E-mail: alex.kryukov90@yandex.ru

Маммаев Сулейман Нураттинович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8898-8831. E-mail: hepar-sul-dag@mail.ru

Созаева Жаннет Алимовна – младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркёров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5166-7903. E-mail: zhannet.sozaeva@yandex.ru

Созаева Мариям Султан-Хамитовна –

врач, заведующая клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава КБР. ORCID ID: 0000-0002-5616-8836. E-mail: msozaeva@yandex.ru

Акмалова Кристина Анатольевна – научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркёров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3505-8520. E-mail: kriistinkaa@mail.ru

Болиева Лаура Зелимхановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с клинической фармакологией ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1820-7726. E-mail: bolievalz@mail.ru

Добросельская Алина Игоревна – лаборант отдела предиктивных и прогностических биомаркёров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0009-0009-5130-5860. E-mail: dobroselskayaAI@rmapo.ru

Максимов Максим Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8979-8084. E-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Мирзаев Карин Бадавиевич – доктор медицинских наук, доцент, проректор по научной работе и инновациям, директор НИИ молекулярной и персонализированной медицины, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994. E-mail: karin05doc@yandex.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-4496-3680. E-mail: dimasychev@mail.ru

УДК 615:591.147.7:616.379-008.64



Оригинальные лекарственные препараты, одобренные Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research) в 2024 году

Д.В. Куркин^{1,2}, Н.А. Осадченко¹, А.Р. Макарова¹, Д.А. Галкина¹, Д.А. Бакулин¹, О.В. Шаталова², А.В. Стрыгин², В.И. Петров², О.В. Маринчева¹, Ю.В. Горбунова¹, Ю.А. Колосов¹, А.В. Заборовский¹, Д.В. Юнина¹, К.Н. Корянова³, Е.И. Морковин¹, М.А. Джавахян¹, В.И. Зверева¹, Р.В. Драй⁴, И.Е. Макаренко^{1,4}, А.С. Шуваева^{1,5}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская д. 4

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

³ Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

⁴ Закрытое акционерное общество «Фарм-Холдинг», Россия, 198515, г. Санкт-Петербург, ул. Связи, д. 34-А

⁵ Общество с ограниченной ответственностью «Герофарм», Россия, 191144, г. Санкт-Петербург, Дегтярный пер., д. 11б

E-mail: n.a.osadchenko@gmail.com; Strannik986@mail.ru

Получена 01.12.2024

После рецензирования 15.12.2024

Принята к печати 30.12.2024

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA), в частности Центр по оценке и изучению лекарственных препаратов (Center for Drug Evaluation and Research, CDER), играет ключевую роль в обеспечении безопасности, эффективности и инновационности лекарственных препаратов (ЛП), поступающих на рынок США, а затем и всего мира. Ежегодный обзор новых ЛП, одобренных FDA, представляет собой важный инструмент для анализа современных тенденций в фармакологии и медицине, отражая прогресс в лечении сложных заболеваний, включая онкологические патологии, орфанные болезни и инфекционные процессы. Обзор составлен с целью ознакомления медицинских специалистов и фармакологов с современными тенденциями в регистрации оригинальных ЛП и в терапии злокачественных образований, орфанных болезней.

Цель. Обобщение и систематизация данных о новейших ЛП, вышедших на рынок в 2024 году, а также анализ механизмов их действия. Статья направлена на информирование медицинских специалистов и фармакологов в части современных тенденций в разработке и регистрации инновационных ЛП в 2024 году.

Материалы и методы. Представленные данные взяты из открытых источников и дополнены результатами отдельных исследований, посвящённых изучению новых механизмов и подходов в терапии. Основной список новых ЛП и вводная информация о них взяты из отчета FDA «Novel Drug Approvals for 2024». Данные по назначениям ЛП, а также информация о механизме действия, взяты из опубликованных общих характеристик лекарственных препаратов (ОХЛП), опубликованных на этом ресурсе, а также с сайта Drugs.com. Для описания ранее зарегистрированных лекарственных препаратов, для которых представлено новое назначение, также использованы отчеты Drugs.com. Структурные формулы ЛП взяты с ресурса PubChem. В случае отсутствия структурной формулы на этом ресурсе

Для цитирования: Д.В. Куркин, Н.А. Осадченко, А.Р. Макарова, Д.А. Галкина, Д.А. Бакулин, О.В. Шаталова, А.В. Стрыгин, В.И. Петров, О.В. Маринчева, Ю.В. Горбунова, Ю.А. Колосов, А.В. Заборовский, Д.В. Юнина, К.Н. Корянова, Е.И. Морковин, М.А. Джавахян, В.И. Зверева, Р.В. Драй, И.Е. Макаренко, А.С. Шуваева. Оригинальные лекарственные препараты, одобренные Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research) в 2024 году. *Фармация и фармакология*. 2024;12(6):431-470. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-431-470

© Д.В. Куркин, Н.А. Осадченко, А.Р. Макарова, Д.А. Галкина, Д.А. Бакулин, О.В. Шаталова, А.В. Стрыгин, В.И. Петров, О.В. Маринчева, Ю.В. Горбунова, Ю.А. Колосов, А.В. Заборовский, Д.В. Юнина, К.Н. Корянова, Е.И. Морковин, М.А. Джавахян, В.И. Зверева, Р.В. Драй, И.Е. Макаренко, А.С. Шуваева, 2024

For citation: D.V. Kurkin, N.A. Osadchenko, A.R. Makarova, D.A. Galkina, D.A. Bakulin, O.V. Shatalova, A.V. Strygin, V.I. Petrov, O.V. Marincheva, Yu.V. Gorbunova, Yu.A. Kolosov, A.V. Zaborovskiy, D.V. Yunina, K.N. Koryanova, E.I. Morkovin, M.A. Dzhavakhyan, V.I. Zvereva, R.V. Drai, I.E. Makarenko, A.S. Shuvaeva. Original drugs approved by the Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research) in 2024. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(6):431-470. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-431-470

использовали данные их ОХЛП, либо сторонние ресурсы, например Drugbank. Поиск литературных данных о фундаментальных исследованиях, касающихся механизмов действия представленных ЛП осуществляли в базах данных PubMed, ResearchGate, Google Академия и elibrary.ru.

Результаты. Приведён статистический анализ регистраций, динамика изменения долей различных видов ЛП и основные данные о новых оригинальных ЛП, зарегистрированных CDER. За 2024 год в FDA было зарегистрировано 50 оригинальных ЛП, среди которых 48% ЛП в качестве активного вещества содержат «первую в классе» молекулу. К малым молекулам относятся активные субстанции — 60% ЛП, а к биопрепаратам — 34% (оставшиеся 6% — визуализирующие агенты). При этом среди биопрепаратов большую долю занимают моноклональные антитела (mAb) противоопухолевого и противовоспалительного действия.

Заключение. Большая доля биопрепаратов среди вновь зарегистрированных ЛП в 2024 году подчёркивает динамичное развитие фармацевтической отрасли и ее ориентацию на персонализированную медицину и биотехнологии. Терапия, основанная на mAb, взаимодействующих с рецепторами, а также иммунотерапия, основанная на новых открытых механизмах противоопухолевого иммунитета, занимает отдельную часть в структуре зарегистрированных оригинальных ЛП. Остаётся актуальным поиск новых рациональных комбинаций антибиотиков. Большую часть рынка оригинальных ЛП все еще составляют малые молекулы, среди которых появляются ЛП — лиганды новых мишеней и олигонуклеотидные последовательности.

Ключевые слова: FDA; оригинальные препараты; иммунотерапия; малые молекулы; биопрепараты; препараты для лечения орфанных болезней

Список сокращений: БЦЖ — бацилла Кальметта-Герена; МПК — минимальная подавляющая концентрация; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; ОХЛП — общая характеристика лекарственного препарата; ПТГ — паратиреоидный гормон; УДХК — урсодезоксихолевая кислота; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат; ADCC — антиген-зависимая клеточная цитотоксичность; ALK — киназа анапластической лимфомы; CD — кластер дифференцировки; CDER — Центр по оценке и изучению лекарственных препаратов; CFTR — трансмембранный регулятор муковисцидоза; CLDN18.2 — клаудин 18.2; CRF — кортикотропин-релизинг фактор; CXCR4 — хемокиновый рецептор, который регулирует миграцию клеток в иммунной системе; EGF — эпидермальный фактор роста; EGFR — рецептор эпидермального фактора роста; ESBL — бета-лактамаза расширенного спектра; Fc-фрагмент — кристаллизирующийся фрагмент иммуноглобулина; FcR — рецептор к Fc-фрагменту; FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США; HER — рецептор эпидермального фактора роста человека; HR — рецептор гормона; IFN — интерферон; Ig — иммуноглобулин; mAb — моноклональное антитело; MRSA — устойчивые к метициллину *Staphylococcus aureus*; MSSA — чувствительные к метициллину *Staphylococcus aureus*; NK — натуральный киллер; NPC — мутация, вызывающая болезнь Ниманна-Пика типа C; OAT3 — переносчик органических анионов 3; PBP — пенициллинсвязывающий белок; PD — рецептор запрограммированной клеточной гибели, или рецепторы смерти; PD-L — лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели; PH — индуцируемая гипоксией пропилгидроксилаза; PPAR — рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом; SDF-1 α /CXCL12 — стромальный клеточный фактор 1 α / лиганд 12 к химокину CXCR4; TFPI — ингибитор пути тканевого фактора; TGF — трансформирующий фактор роста; TLR — Toll-подобный рецептор; TNF — фактор некроза опухоли; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; VEGFR — рецептор фактора роста эндотелия сосудов.

Original drugs approved by the Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research) in 2024

D.V. Kurkin^{1, 2}, N.A. Osadchenko¹, A.R. Makarova¹, D.A. Galkina¹, D.A. Bakulin¹, O.V. Shatalova², A.V. Strygin², V.I. Petrov², O.V. Marincheva¹, Yu.V. Gorbunova¹, Yu.A. Kolosov¹, A.V. Zaborovsky¹, D.V. Yunina¹, K.N. Koryanova³, E.I. Morkovin¹, M.A. Dzhavakhyan¹, V.I. Zvereva¹, R.V. Drai⁴, I.E. Makarenko^{1, 4}, A.S. Shuvaeva^{1, 5}

¹ Russian University of Medicine,
4 Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russia, 127006

² Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

³ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

⁴ Pharm-Holding,
34-A Svyazi Str., St. Petersburg, 198515, Russia

⁵ Geropharm,
11b Degtyarny Ln., St. Petersburg, Russia, 191144

E-mail: n.a.osadchenko@gmail.com; Strannik986@mail.ru

Received 01 Dec 2024

After peer review 15 Dec 2024

Accepted 30 Dec 2024

The U.S. Food and Drug Administration (FDA), in particular the Center for Drug Evaluation and Research (CDER), plays a key role in ensuring the safety, efficacy, and innovation of medicines entering the U.S. market, and then the world. The annual review of new medicines approved by the FDA is an important tool for analyzing current trends in pharmacology and medicine, reflecting progress in the treatment of complex diseases, including cancers, orphan diseases, and infections. The

review is compiled to familiarize medical specialists and pharmacologists with current trends in the registration of original medicines and in the therapy of malignant neoplasms, orphan diseases.

The aim. To summarize and systematize data on the newest medicines that entered the market in 2024, as well as to analyze the mechanisms of their action. The article aims to inform medical specialists and pharmacologists about current trends in the development and registration of innovative medicines in 2024.

Materials and methods. The presented data are taken from open sources and supplemented with the results of individual studies on new mechanisms and approaches in therapy. The main list of new drugs and introductory information about them are taken from the FDA report "Novel Drug Approvals for 2024". Data on medicine prescriptions, as well as information on the mechanism of action, are taken from published summary of product characteristics (SmPC) published on this resource, as well as from the Drugs.com website. To describe previously registered medicines for which a new indication is presented, Drugs.com reports were also used. Structural formulas of drugs are taken from the PubChem resource. In case of the absence of structural formula, data from their SmPC or third-party resources, such as Drugbank, were used. The search for literature data on fundamental studies relating to the mechanisms of action of the presented medicines was carried out in the PubMed, ResearchGate, Google Scholar and eLibrary.ru databases.

Results. A statistical analysis of registrations, the dynamics of changes in the shares of various types of medicines and basic data on new original drugs registered by CDER are presented. In 2024, the FDA registered 50 original medicines, among which 48% contain a "first-in-class" molecule as an active substance. Small molecules include active substances — 60%, and biopharmaceuticals — 34% (the remaining 6% are imaging agents). At the same time, monoclonal antibodies (mAb) of antitumor and anti-inflammatory action occupy a larger share among biopharmaceuticals.

Conclusion. The large proportion of biopharmaceuticals among those newly registered in 2024 emphasizes the dynamic development of the pharmaceutical industry and its focus on personalized medicine and biotechnology. Therapy based on mAbs interacting with receptors, as well as immunotherapy based on newly discovered mechanisms of antitumor immunity, occupies a separate part in the structure of registered original medicines. The search for new rational combinations of antibiotics remains relevant. Most of the original drug market is still made up of small molecules, among which there are medicines — ligands of new targets and oligonucleotide sequences.

Keywords: FDA; original drugs; immunotherapy; small molecules; biopharmaceuticals; medicines for orphan diseases treatment

Abbreviations: BCG — Bacillus Calmette-Guerin; MIC — minimum inhibitory concentration; NSCLC — non-small cell lung cancer; SmPC — summary of product characteristics; PTH — parathyroid hormone; UDCA — ursodeoxycholic acid; cAMP — cyclic adenosine monophosphate; cGMP — cyclic guanosine monophosphate; ADCC — antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ALK — anaplastic lymphoma kinase; CD — cluster of differentiation; CDER — Center for Drug Evaluation and Research; CFTR — cystic fibrosis transmembrane regulator; CLDN18.2 — claudin 18.2; CRF — corticotropin-releasing factor; CXCR4 — chemokine receptor that regulates cell migration in the immune system; EGF — epidermal growth factor; EGFR — epidermal growth factor receptor; ESBL — extended-spectrum beta-lactamase; Fc-fragment — crystallizing fragment of immunoglobulin; FcR — receptor for the Fc-fragment; FDA — US Food and Drug Administration; HER — human epidermal growth factor receptor; HR — hormone receptor; IFN — interferon; Ig — immunoglobulin; mAb — monoclonal antibody; MRSA — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA — methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; NK — natural killer; NPC — mutation causing Niemann-Pick disease type C; OAT3 — organic anion transporter 3; PBP — penicillin-binding protein; PD — programmed cell death receptor, or death receptors; PD-L — programmed cell death receptor ligand; PH — hypoxia-inducible prolyl hydroxylase; PPAR — peroxisome proliferator-activated receptors; SDF-1 α /CXCL12 — stromal cell factor 1 α / ligand 12 to chemokine CXC; TFPI — tissue factor pathway inhibitor; TGF — transforming growth factor; TLR — Toll-like receptor; TNF — tumor necrosis factor; VEGF — vascular endothelial growth factor; VEGFR — vascular endothelial growth factor receptor.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни, повышение её качества, сохранение и восстановление здоровья являются приоритетными направлениями работы медицинских и социальных служб, при этом мультидисциплинарный подход к решению этих задач представляется единственно возможным [1]. Фармакотерапия представляет основной элемент управления здоровьем человека, а продолжительность жизни и её качество напрямую зависят от доступности инновационных лекарств [2]. Современная фармация является одной из самых науко-, техно- и ресурсоёмких отраслей деятельности и занимает лидирующие позиции по привлечению инвестиций [3, 4]. На глобальном фармацевтическом рынке постоянно протекают процессы, суть которых заключается в стремлении к доминированию крупнейших компаний через создание преимуществ, в том числе путём разработки и внедрения

различного рода инноваций¹. Лекарственные препараты (ЛП) традиционно можно разделить на несколько видов — оригинальное (инновационное) лекарственное средство, новая лекарственная форма или система доставки ранее известного ЛП, комбинированные ЛП, воспроизведённые ЛП или зарегистрированные по новым показаниям. Важно учесть существование неэквивалентного обмена в ресурсах и неодинаковую их доступность (финансовых, трудовых, технологических, логистических и многих других, использование которых необходимо на всем протяжении жизненного цикла лекарственного средства от идеи до постмаркетингового мониторинга). Создание оригинального ЛП традиционно считается крайне наукоёмким, длительным и рискованным

¹ STATISTA. Global pharmaceutical industry - statistics & facts. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.statista.com/topics/1764/global-pharmaceutical-industry/>

процессом, в то время как разработка дженерика или ЛП в новой лекарственной форме требует развитой технологической инфраструктуры и эффективно выстроенной маркетинговой составляющей [5]. Однако при разработке биоаналогичного ЛП, несмотря на схожесть с процессом создания дженерика, специалистам приходится, применяя методы обратного инжиниринга, фактически заново разрабатывать оригинальный продукт². Регистрация препарата по новым показаниям требует наличия надежных доказательств эффективности и безопасности, что невозможно без идеально выстроенной системы организации и проведения клинических исследований (КИ): разработка воспроизведённых лекарственных средств будет убыточной если отсутствует развитая маркетинговая система внедрения и продвижения^{3,4}. Обозначенное выше отражает все возрастающую (по мере развития науки, технологий и конкуренции) сложность и динамичность процессов, протекающих в области разработки и исследования ЛП, при этом интеграция в глобальный рыноккратно увеличивает требования к претендентам⁵.

Успехи отечественных фармацевтических компаний в 2024 году указывают на способности и впечатляющие результаты в разработке как оригинальных, так и воспроизведённых ЛП. Так компания АО «Р-Фарм» зарегистрировала препарат с торговым наименованием Арцерикс® (МНН: гофликицепт) для терапии такого орфанного заболевания — идиопатического рецидивирующего перикардита (показания к применению в ходе клинических исследований могут быть расширены) и препарат с торговым наименованием Вилтепсо® (МНН: вилтоларсен) для терапии миодистрофии Дюшенна при подтверждённой мутации в гене белка дистрофина, поддающейся пропуску экзона 53. Также компания АО «Р-Фарм» получила право на проведение клинических исследований дженериков противоопухолевых препаратов с торговым наименованием Зенлистик® (МНН: абемацклиб) и Линпарза® (МНН: олапариб), и препарата для лечения гепатита С — Мавирет® (глекапревир+пибрентасвир); биоаналог препарата Китруда® с торговым наименованием Арфлейда® (МНН: пембролизумаб).

Компания АО «Генериум» зарегистрировала препарат с торговым наименованием Лантесенс® (нусинерсен, аналог Спинразы®) для терапии

спинальной мышечной атрофии. Компания ПАО «Промомед» зарегистрировала ЛП с торговым наименованием Велгия® (МНН: семаглутид; также получили разрешение на проведение I фазы КИ дженерика препарата с МНН тирзепатид от Eli Lilly), ООО «Герофарм» — Семавик® (в 2024 также зарегистрировали РинГлузин® [МНН: инсулин глулизин] и компания получила право на проведение КИ собственного инсулина длительного действия — GP40201), а компания ООО «ПСК Фарма» — Инсудайв® (также в 2024 зарегистрировали «Тедизолид ПСК®» [МНН: тедизолид]), которые являются дженериками оригинального Оземпик® (Novo Nordisk). Компания ООО «Петровакс Фарм» зарегистрировала ЛП с торговым наименованием Арейма® (МНН: камрелизумаб) — противоопухолевый препарат, применяемый в терапии рака пищевода и носоглотки. Компании «Биокад» было выдано разрешение на проведение III фазы КИ первого российского генотерапевтического препарата в форме раствора для инфузий для лечения гемофилии В.

В области академической науки и разработки можно отметить несколько важных моментов. Так ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России привлекает инвесторов для проведения II фазы КИ трех собственных препаратов, разработанных на основе синтеза оригинальных молекул. ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России получил разрешение от Минздрава РФ на проведение I–II фазы КИ первого отечественного клеточного генотерапевтического (CAR-T) ЛП, получившего торговое наименование Утжефра® (МНН: гемагенлеклейцел). В ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России сообщили о завершении I фазы КИ двух оригинальных ЛП (средство для снижения холестерина и противоопухолевое средство), а также о ранней стадии разработки инновационного препарата, который повышает регенерацию костной ткани (потенциально востребован в стоматологии и косметологии). Три российских учреждения объявили о разработке вакцин от ВИЧ-инфекции.

За 2024 год Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) подтвердила регистрацию 50 ЛП, которые отнесены к категории «оригинальный» (Табл. 1).

ЦЕЛЬ. Систематизировать и проанализировать современные тенденции в разработке новых лекарственных средств, зарегистрированных в FDA в 2024 году, с особым вниманием к инновационным механизмам действия и их применению в онкологии, лечении редких (орфанных) заболеваний и инфекционной патологии. Данный обзор необходим для информирования медицинских специалистов и фармакологов о современных тенденциях в разработке и регистрации инновационных лекарственных препаратов в 2024 году.

² Pfizerbiosimilars. Biosimilars. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pfizerbiosimilars.com/biosimilars-development>

³ FDA. Development and Approval Process Drugs. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs>

⁴ DrugPatentWatch. branded-generics-what-they-are-and-why-theyre-profitable. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugpatentwatch.com/blog/branded-generics-what-they-are-and-why-theyre-profitable/>

⁵ Next in pharma 2025: The future is now // Pharma Industry Trends. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pwc.com/us/en/industries/pharma-life-sciences/pharmaceutical-industry-trends.html>

Таблица 1 – Препараты, зарегистрированные в U.S. Food and Drug Administration в 2024 году

Дата регистрации	Торговое наименование	Производитель	МНН	Лекарственная форма	Класс	Показание
20.12.	Alhemo	Novo Nordisk Inc.	Концизумаб-mtci	Раствор для подкожного введения	Моноклональное антитело	Снижение частоты эпизодов кровотечения у взрослых и детей старше 12 лет с гемофилией А и гемофилией В
20.12.	Alyftrek	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	Ванзакафтор + тезакафтор + дейтивакафтор	Таблетки для приема внутрь	Лиганд белка-регулятора	Муковисцидоз
19.12.	Tryngolza	Ionis Pharmaceuticals, Inc.	Олезарсен	Раствор для подкожного введения	Олигонуклеотид	Семейная хиломикронемия
18.12.	Ensacove	Xcovery Holdings, Inc	Энсартиниб	Капсулы для перорального применения	Ингибитор киназ	НМРЛ
13.12.	Crenessity	Neurocrine Biosciences, Inc.	Кринцеферфонт	Капсулы для приема внутрь или раствор для приема внутрь	Селективный антагонист рецептора CRH типа 1	Дополнение к заместительной терапии глюкокортикоидами для контроля андрогенов у взрослых и детей в возрасте от 4 лет с классической врожденной гиперплазией надпочечников
13.12.	Unloxcyt	Checkpoint Therapeutics, Inc.	Косибелимаб-ipdl	Раствор для внутривенного введения	Антитело	Метастатический или местнораспространенный плоскоклеточный рак кожи, когда невозможно проведение радиотерапии или хирургического лечения
04.12.	Bizengri	Merus N.V	Зенокотузумаб-zbco	Раствор для внутривенного введения	Биспецифическое антитело к HER2 и HER3	НМРЛ
27.11.	Iomervu	BIPSO GmbH	Иомепрол	Раствор для внутривенного введения	Радиографический контраст	Визуализация при внутривенных процедурах
22.11.	Rapiblyk	AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH	Ландилолол	Раствор для внутривенного введения	Бета-адреноблокатор	Кратковременное снижение частоты желудочкового ритма у взрослых пациентов с наджелудочковой тахикардией, включая фибрилляцию или трепетание предсердий
22.11.	Attruby	BridgeBio Pharma, Inc.	Акорамидис	Таблетки для приема внутрь	Стабилизатор четвертичной структуры транскретина	Транскретининовая амилоидная кардиомиопатия

Дата регистрации	Торговое наименование	Производитель	МНН	Лекарственная форма	Класс	Показание
20.11.	Zihera	Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited	Занидатамаб-hr11	Раствор для внутривенного введения	Антитело на HER2	Ранее леченая, неоперабельная или метастазирующая опухоль желчного протока положительной по мутации HER2 (IHC 3+)
15.11.	Revuforj	Syndax Pharmaceuticals	Ревумениб	Таблетки для приема внутрь	Ингибитор менина	Рецидив или рефрактерная форма острой лейкемии с транслокацией гена лизинметилтрансферазы 2A (KMT2A) у детей от 1 года и взрослых
25.10.	Orlynvah	Iteum Therapeutics U.S. Limited	Сулопенема этзадроксил и пробененид	Таблетки для приема внутрь	Карбапенем + ингибитор транспорта через каналцы нефрона	Инфекции мочевыводящих путей, вызванных <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> или <i>Proteus mirabilis</i>
18.10.	Vlyoy	Astellas Pharma US, Inc.	Золбетуксимаб-cizb	Раствор для внутривенного введения	Антитело против клаудина 18.2	Комбинированная с фторпиримидином или препаратом платины терапия пациентов с местнораспространённой нерезектабельной или метастатической HER2-отрицательной CLDN18.2-положительной аденокарциномой желудка или гастроэзофагеального перехода
11.10.	Нупрвзв	Pfizer Inc. (Pfizer Labs)	Марстацимаб-hncq	Раствор для подкожного введения	Антагонист ингибитора пути тканевого фактора	Снижение частоты эпизодов кровотечения у взрослых и детей старше 12 лет с гемофилией А и гемофилией В
10.10.	Итовеби	Genentech USA, Inc.	Инаволизиб	Таблетки для приема внутрь	Ингибитор киназы	Местнораспространённый или метастазирующий рак молочной железы при условии его эндокринорезистентности, наличии мутации PIK3CA, HR-положительности, HER2-отрицательности после речедева, на фоне или после завершения адъювантной эндокринной терапии
27.09.	Флугсадо	GE Healthcare Inc.	Флурпирридаз	Раствор для внутривенного введения	Радиофармацевт для позитронной эмиссионной томографии	Перфузионная визуализация миокарда при позитронно-эмиссионной томографии
26.09.	Собенфу	Bristol-Myers Squibb Company	Ксаномелин и тропсия хлорид	Капсулы для приема внутрь	Агонист + антагонист мускариновых рецепторов	Шизофрения у взрослых
24.09.	Апреурса	IntraBio Inc.	Левацетиллейцин	Суспензия для приема внутрь	Производное аминокислоты	Болезнь Ниманна-Пика типа С у детей с массой тела >15 кг и у взрослых
20.09.	Миплыффа	Zevra Therapeutics, Inc.	Аримокломол	Капсулы для приема внутрь	Препарат для лечения БАС с неизвестным механизмом действия	Болезнь Ниманна-Пика типа С у детей старше 2 лет и у взрослых

Дата регистрации	Торговое наименование	Производитель	МНН	Лекарственная форма	Класс	Показание
13.09.	Ebglvss	Eli Lilly and Company	Лебрикизумаб-ibkz	Раствор для подкожного введения	Антагонист интерлейкина 13	Атопический дерматит средней и тяжелой выраженности у детей старше 12 лет и взрослых, с массой тела не менее 40 кг, при неэффективности или противопоказаниях к использованию препаратов для местного применения
19.08.	Lazcluze	Janssen Biotech, Inc	Лазертиниб	Таблетки для приема внутрь	Ингибитор киназы	НМРЛ с делецией экзона 19 или заменой L858R в экзоне 21 гена EGFR в комбинации с амивантамабом
14.08.	Niktimvo	Incyte Corporation	Аксатилимаб-csfr	Раствор для внутривенного введения	Антитело, блокирующее рецептор КСФ-1	Хроническая болезнь «трансплантат против хозяина»
14.08.	Livdelzi	Gilead Sciences, Inc.	Селаделпар	Капсулы для приема внутрь	Агонист рецептора активируемого пролифератором пероксисом дельта	Первичный биларный холангит в комбинации с УДЖК у взрослых при недостаточной эффективности УДЖК в составе монотерапии
12.08.	Nemluvio	Galderma Laboratories	Немолизумаб-ilto	Раствор для подкожного введения	Антагонист рецептора к интерлейкину 31	Узловатая почесуха
09.08.	Yorvipath	Ascendis Pharma Bone Diseases A/S	Палопегтерипаратид	Раствор для подкожного введения	Аналог паратиреоидного гормона	Гипопаратиреоидизм взрослых
06.08.	Voranigo	Servier Pharmaceuticals LLC	Ворасидениб	Таблетки для приема внутрь	Ингибитор изоцитратдегидрогеназы типов 1 и 2	Астроцитомы или олигодендроглиомы 2 степени (диффузные формы) у взрослых и детей старше 12 лет
25.07.	Leqselvi	Halo Pharmaceutical Inc.	Дейруксолитиниб	Таблетки для приема внутрь	Ингибитор Янус-киназы	Выраженная очаговая алопеция
02.07.	Kisunla	Eli Lilly and Company	Донанемаб-azbt	Раствор для внутривенного введения	Моноклональное антитело к бета-амилоиду	Болезнь Альцгеймера
26.06.	Ohtuvayre	Verona Pharma, Inc.	Энсифентрин	Ингаляционная суспензия	Ингибитор фосфодиэстеразы 3 и 4 типов	Хроническая обструктивная болезнь легких
20.06.	Piasky	Genentech, Inc.	Кровалимаб-akz	Раствор для внутривенного или подкожного введения	Ингибитор компонента комплемента C5	Комплект-зависимый внутрисосудистый гемолиз у пациентов с ночной пароксизмальной гемоглобинурией
18.06.	Sofdra	Botanix SB Inc.	Софпироний	Гель для местного нанесения	Антихолинэргетик	Первичный аксиллярный гипергидроз у взрослых и детей старше 9 лет

Дата регистрации	Торговое наименование	Производитель	МНН	Лекарственная форма	Класс	Показание
10.06.	Iqirvo	Ipsen Biopharmaceuticals, Inc.	Элафибранор	Таблетки для приема внутрь	Агонист рецептора активизируемого пролифератором пероксисом	Первичный биларный холангит в комбинации с УДЖК у взрослых при недостаточной эффективности УДЖК в составе монотерапии
06.06.	Rytelo	Geron Corporation	Иметелстат	Раствор для внутривенного введения	Ингибитор теломеразы олигонуклеотидов	Миелодиспластические синдромы с низким и средним риском у взрослых пациентов с анемией, требующей вливания 4 или более единиц эритроцитарной массы в течение 8 недель при неэффективности или невозможности применения стимуляторов эритропоэза
16.05.	Imdelltra	Amgen Inc.	Тарлатамаб-dlle	Раствор для внутривенного введения	Биспецифический дельта-подобный лиганд 3 (DLL3), направленный на захват CD3-клеток	Запущенный мелкоклеточный рак легкого в момент прогрессии или после терапии препаратами платины у взрослых
26.04.	Xolremdi	X4 Pharmaceuticals, Inc.	Мавориксафор	Капсулы для приема внутрь	Антагонист рецептора 4 к СХС-химокину	Увеличение количества зрелых нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови у взрослых и детей старше 12 лет с синдромом WHIM (бородавки, гипогаммаглобулинемия, инфекции и миелокатексис)
23.04.	Ojemda	Day One Biopharmaceuticals, Inc.	Товорафениб	Раствор для приема внутрь	Ингибитор киназы	Рецидив или рефрактерная детская глиома низкой степени тяжести у детей старше 6 месяцев
22.04.	Anktiva	Altor BioScience, LLC	Ногалпендектин альфа инбакисепт-rm1n	Раствор для внутривенного введения	Агонист рецептора к IL-15	Лечение не поддающегося терапии БЦЖ инвазивного рака мочевого пузыря с карциномой <i>in situ</i> у взрослых с папилломами или без них в комбинации с вакциной БЦЖ
17.04.	Lumisight	Lumicell, Inc.	Пегулицианин	Раствор для внутривенного введения	Краситель	Обнаружение раковой ткани в полости резекции после удаления первичной опухоли при проведении лампактомии у взрослых пациентов с раком молочной железы
03.04.	Zevtera	Basilea Pharmaceutica International Ltd	Цефтобипрол медокарил натрия	Раствор для внутривенного введения	Цефалоспорин	Бактериemia <i>Staphylococcus aureus</i> , включая правосторонний инфекционный эндокардит у взрослых; острых бактериальных инфекций кожи и кожных структур у взрослых; внебольничной пневмонии у взрослых и детей старше 3 мес.

Дата регистрации	Торговое наименование	Производитель	МНН	Лекарственная форма	Класс	Показание
29.03.	Voydeya	Alexion Pharmaceuticals, Inc.	Даникопан	Таблетки для приема внутрь	Ингибитор фактора комплемента D	Дополнительная к равулизумабу или экулизумабу терапия внесосудистого гемолиза у взрослых с пароксизмальной ночной гемоглобинурией.
27.03.	Vafseo	Akebia Therapeutics, Inc.	Вададустат	Таблетки для приема внутрь	Ингибитор индуцируемой гипоксией пропилгидроксисилазы	Анемия, вызванная хронической болезнью почек у взрослых, находящихся на диализе в течение минимум 3 мес.
26.03.	Winrevair	Merck Sharp & Dohme LLC	Сотатерцепт-сргк	Раствор для подкожного введения	Ингибитор сигналов активина	Артериальная легочная гипертензия
21.03.	Duvyzat	ITF Therapeutics, LLC	Гивиностат	Суспензия для приема внутрь	Ингибитор деацетилазы гистонов	Мышечная дистрофия Дюшенна у детей в возрасте от 6 лет и старше
19.03.	Tryvio	Idorsia Pharmaceuticals US Inc	Апроцитентан	Таблетки для приема внутрь	Антагонист к рецептору эндотелина	Артериальная гипертензия в комбинации с другими лекарственными средствами, снижающими артериальное давление у взрослых при невозможности достичь адекватного контроля артериального давления
14.03.	Rezdiffra	UPM Pharmaceuticals	Ресметиром	Таблетки для приема внутрь	Агонист тиреоидного гормона β	Лечение (в сочетании с диетой и физическими упражнениями) неалкогольного стеатогепатита без цирроза с умеренным или выраженным фиброзом
13.03.	Tevimbra	BeiGene USA, Inc.	Тислелизумаб-jsgf	Раствор для внутривенного введения	Антитело к рецептору запрограммированной клеточной гибели	Неоперируемая или метастатическая плоскоклеточная карцинома пищевода у взрослых после химиотерапии, не содержащей ингибиторы PD-1 или ингибиторы лигандов PD-1
29.02.	Letybo	Hugel, Inc.	Летиботулинумтоксин A-wlbg	Раствор для внутримышечного введения	Ботулотоксин	Временное улучшение внешнего вида глабеллярных (между бровями, на лбу и над носом) морщин средней и тяжелой степени выраженности
22.02.	Exblifep	Allecra Therapeutics SAS, 68300 Saint Louis, France	Цефепим и энметазаобтам	Раствор для внутривенного введения	Цефалоспорины и ингибитор бета-лактамазы	Осложнённые инфекций мочевыводящих путей
05.01.	Zelsuvmi	EPH SPV, LLC	Бердазимер	Гель для местного нанесения	NO-высвобождающее вещество	Контагиозный моллюск

Примечание: HER — рецептор эпидермального фактора роста человека; PD — рецептор запрограммированной клеточной гибели; HR — рецептор гормона; IL — интерлейкин; MHC — международное непатентованное наименование; HMPL — немелкоклеточный рак легких; KCF-1 — колониестимулирующий фактор 1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе описаны ЛП, одобренные к применению FDA. Данные о назначениях и механизмах действия ЛП взяты из общих характеристик лекарственных препаратов (ОХЛП), опубликованных FDA (<https://www.fda.gov/>) и дополнены описаниями с сайта Drugs.com. Структурные формулы ЛП взяты из ресурса PubChem. В случаях, когда PubChem не содержал нужную формулу, молекулярную структуру брали с сайта Drugs.com, либо из инструкции по медицинскому применению препарата с этим активным веществом. Для унификации внешнего вида формул использовали программу ChemDraw.

Для актуализации литературных данных поиск публикаций о доклинических и клинических исследованиях ЛП или его действующего вещества, а также публикаций о фундаментальных исследованиях, проводился в валидированной библиографической базе национальной медицинской библиотеки США (US National Library of Medicine, NLM) PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), на сайтах ResearchGate (<https://www.researchgate.net/>) и Google Академия (<https://scholar.google.ru/>), а также в российских научных онлайн-библиотеках (<http://elibrary.ru> и <http://cyberleninka.ru/>). Поисковые запросы включали комбинации ключевых слов в сочетании с фармакологическими свойствами (например, «arimoclomol in Niemann-Pick

disease» и др.). При литературном поиске данных о ЛП использовали статьи с датой публикации не позже 2015 года. При описании исследований фундаментальных механизмов ограничений на дату публикации не устанавливали.

В работе также приведены данные отчетов Центра по оценке и изучению лекарственных препаратов (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) «Улучшение здоровья с помощью инноваций» за периоды с 2021 по 2024 гг.^{6, 7, 8, 9}

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика регистрации CDER FDA представлена на рисунке 1. Соотношение количеств ЛП в зависимости от их класса представлено в таблице 2. Рисунок 2 отражает изменение долей ЛП, относящихся к различным сегментам и стратегиям регистрации.

⁶ CDER. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2021. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/155227/download?attachment>

⁷ CDER. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2022. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/164429/download?attachment>

⁸ CDER. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2023. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/175253/download?attachment>

⁹ CDER. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2024. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/184967/download?attachment>

Таблица 2 – Распределение одобренных FDA в 2024 году лекарственных препаратов по группам в зависимости от их природы и механизма действия

Сегмент	Группа	Подгруппа	Количество, n	Доля от всех зарегистрированных, %
Малые молекулы	Лиганды	Лиганды рецепторов	9	18%
		Ингибиторы киназ	5	10%
		Лиганды неферментов	5	10%
		Другие ингибиторы ферментов	7	14%
	Антибиотики	4	8%	
Биопрепараты	mAb	Пептиды, белки и олигонуклеотиды	5	10%
		Противоопухолевые	6	12%
		Противовоспалительные	3	6%
	Другие	3	6%	
Визуализирующие агенты			3	6%

Примечание: mAb — моноклональное антитела.



Рисунок 1 – Количество зарегистрированных в CDER лекарственных средств за период с 2015 по 2024 гг.

Примечание: по оси X представлены года, по оси Y — количество зарегистрированных препаратов.

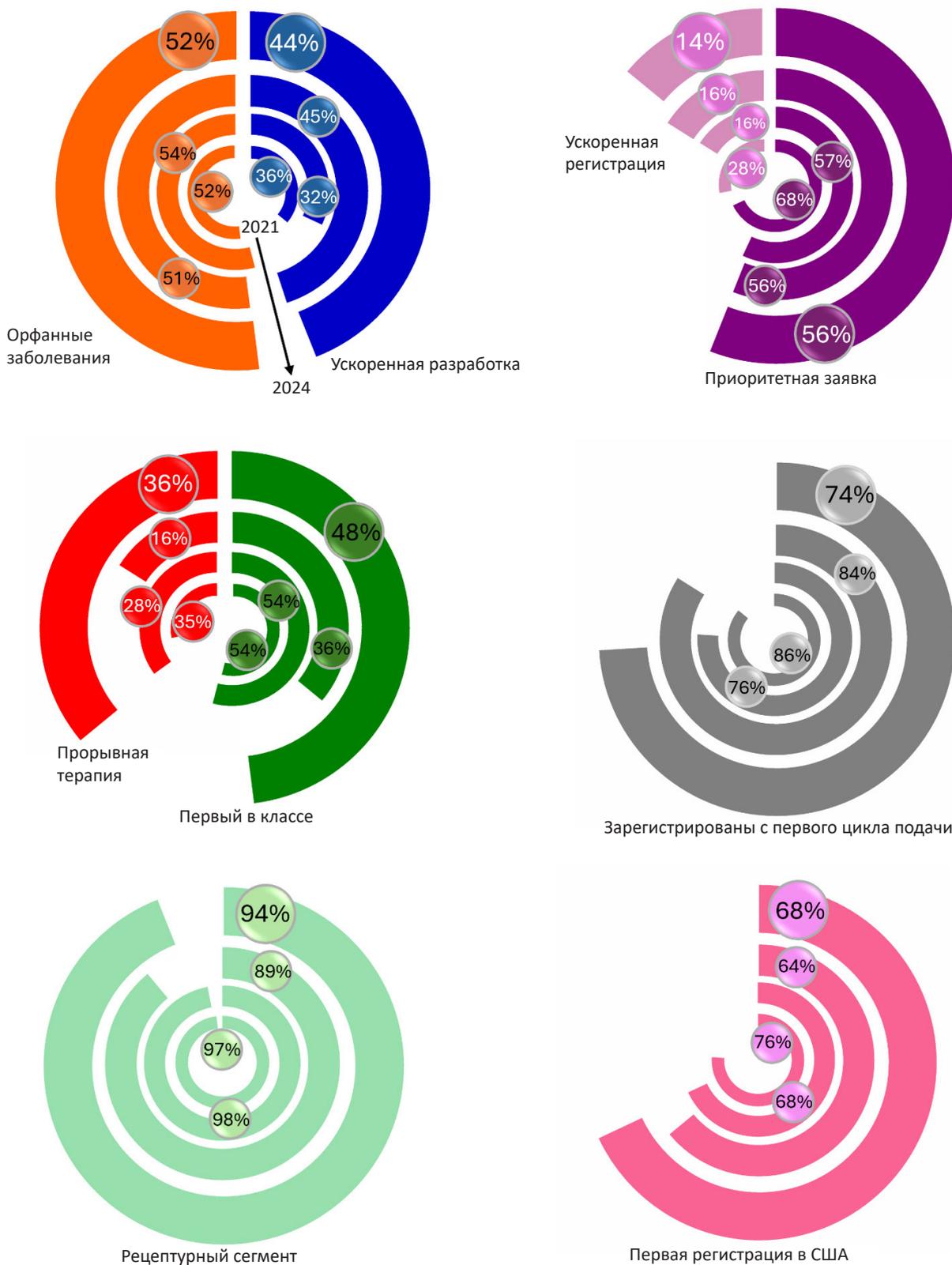


Рисунок 2 – Доли оригинальных лекарственных препаратов с 2021 по 2024 гг. по сегментам рынка
 Примечание: данные представлены в виде долей препаратов указанного сегмента от общего количества зарегистрированных за указанный год лекарственных средств.

Ниже представлены описания и структурные формулы оригинальных ЛП, зарегистрированных в 2024 году.

Малые молекулы (Small Molecules)

Лиганды рецепторов

Кринецерфонт

Кринецерфонт (CRENESSITY™, капсулы для приёма внутрь или раствор для приёма внутрь) — селективный антагонист рецептора кортикотропин-релизинг-гормона (CRH) типа 1, применяемый в качестве дополнения к заместительной терапии глюкокортикоидами для контроля андрогенов у взрослых и детей в возрасте от 4 лет с классической врождённой гиперплазией надпочечников. Кринецерфонт (Рис. 3А) блокирует связывание CRH с рецептором к CRH типа 1, но не с рецептором типа 2, что приводит к подавлению выделения адренкортикотропного гормона из гипофиза, следствием чего является снижение продукции андрогенов надпочечниками^{10,11}.

Ландиолол

Ландиолол (RAPIBLYK, раствор для внутривенного введения) — селективный антагонист β 1-адренорецепторов, применяемый для кратковременного снижения частоты желудочкового ритма у взрослых пациентов с наджелудочковой тахикардией, включая фибрилляцию или трепетание предсердий. Ландиолол (Рис. 3Б) подавляет положительные хронотропные эффекты катехоламинов (адреналина и норадреналина) на сердце. Ландиолол не проявляет мембраностабилизирующей активности или внутренней симпатомиметической активности в рекомендованной дозировке *in vitro*^{12,13}.

Апроцитентан

Апроцитентан (TRYVIO™, таблетки для перорального применения) — антагонист рецептора к эндотелину, применяемый для лечения артериальной гипертензии в комбинации с другими ЛП, снижающими артериальное давление у взрослых при невозможности достичь адекватного контроля артериального давления. Апроцитентан (Рис. 4А) связывается с рецепторами А и В к эндотелину 1 и препятствует развитию патогенетических эффектов последнего: эндотелиальной дисфункции, гипертрофии и

ремоделирования сосудов, а также симпатической активации синтеза альдостерона^{14, 15}.

Софпироний

Софпироний (SOFDRA™, гель для местного применения) — антихолинергический препарат, предназначенный для лечения первичного аксиллярного гипергидроза у взрослых и детей старше 9 лет. Является конкурентным ингибитором ацетилхолиновых рецепторов, расположенных в некоторых периферических тканях (в том числе в подмышечных потовых железах). Софпироний (Рис. 4Б) оказывает не прямое действие на выраженную потливость, препятствуя активации рецепторов к ацетилхолину^{16,17}.

Селаделпар

Селаделпар (LIVDELZI®, капсулы для перорального применения) — агонист рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor delta, PPAR δ), предназначенный для лечения первичного билиарного холангита в комбинации с урсодезоксихолиевой кислотой (УДХК) у взрослых при недостаточной эффективности УДХК в составе монотерапии. Механизм, с помощью которого селаделпар (Рис. 5А) оказывает терапевтическое действие у пациентов с первичным билиарным холангитом, изучен недостаточно хорошо. Терапевтический эффект включает ингибирование синтеза желчных кислот через активацию PPAR δ , который является ядерным рецептором, экспрессируемым в большинстве клеток, включая гепатоциты. Селаделпар активирует PPAR δ , что приводит к снижению активности синтеза желчных кислот путём подавления цитохрома P450 CYP 7A1 через зависимый от фактора роста фибробластов 21 (FGF21) механизм. CYP7A1 — ключевой фермент синтеза желчных кислот из холестерина. Показание для применения селаделпара было установлено на основании его способности снижать активность щелочной фосфатазы. Влияние на выживаемость или предотвращение декомпенсации функции печени доказано не было^{18, 19}.

¹⁰ Drugs. com. Crenessity. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/crenessity.html>

¹¹ CRENESSITY. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218808s000,218820s000lbl.pdf

¹² Drugs. com. Rapiblyk. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/rapiblyk.html>

¹³ RAPIBLYK. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217202s000lbl.pdf

¹⁴ Drugs. com. Tryvio. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/tryvio.html>

¹⁵ TRYVIO. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217686s000lbl.pdf

¹⁶ Drugs. com. Sofdra. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/sofdra.html>

¹⁷ SOFDRA. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217347s000lbl.pdf

¹⁸ Drugs. com. Livdelzi. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/livdelzi.html>

¹⁹ LIVDELZI. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217899s000lbl.pdf

Элафибранор

Элафибранор (IQIRVO®, таблетки для перорального применения) — агонист PPAR, предназначенный для лечения первичного билиарного холангита в комбинации с УДХК у взрослых при недостаточной эффективности УДХК в составе монотерапии. В условиях *in vitro* элафибранор (Рис. 5Б) обладает сродством к PPAR α , PPAR γ и PPAR δ . Тем не менее, механизм этого ЛП у пациентов с первичным билиарным холангитом не установлен. Предполагается, что терапевтический эффект опосредован ингибированием синтеза желчных кислот, который, в свою очередь, регулируется PPAR α и PPAR δ ^{20, 21}.

Ксаномелин+троспия хлорид

Ксаномелин и троспия хлорид (COBENFY™, капсулы для перорального применения) — комбинация агониста и антагониста мускариновых рецепторов с антипсихотическим действием, предназначенная для лечения шизофрении у взрослых. Точный механизм действия комбинации неизвестен. Ксаномелин (Рис. 6А) соединяется с мускариновыми рецепторами. К_i ксаномелина при связывании с рецептором M1 составляет 10 нмоль/л, при связывании с M2 — 12 нмоль/л, с M3 — 17 нмоль/л, с M4 — 7 нмоль/л, а при связывании с M5 — 22 нмоль/л. Таким образом наиболее выраженное агонистическое действие ксаномелин оказывает на рецепторы M1 и M4. Троспия хлорид (Рис. 6Б) — антагонист мускариновых рецепторов, оказывающий действие преимущественно в тканях периферической нервной системы. Комбинация указанных высусоединений — первый антипсихотический препарат, действие которого основано на взаимодействии с холинергическими рецепторами, а не с дофаминовыми, что было основой действия препаратов, долгое время служивших стандартом лечения^{22, 23}.

Мавориксафор

Мавориксафор (XOLREMDI™, капсулы для перорального применения) — антагонист рецептора 4 к CXС-химокину, применяемый у взрослых и детей старше 12 лет с синдромом WHIM (бородавки, гипогаммаглобулинемия, инфекции и миелокатексис), для увеличения количества зрелых нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови. Мавориксафор (Рис. 7А) —

антагонист CXCR4, который препятствует связыванию лиганда стромального клеточного фактора 1 α (stromal-derived factor-1 α [SDF-1 α]/CXС Chemokine Ligand 12 [CXCL12] SDF-1/CXCL12). Этот лиганд модулирует транспорт лимфоцитов из костного мозга в кровь и обратно. Функциональные мутации в гене CXCR4, которые встречаются у пациентов с синдромом WHIM, приводят к повышению чувствительности к CXCL12 и удержанию лейкоцитов в костном мозге. Мавориксафор подавляет взаимодействие CXCL12 с CXCR4 как с мутантной формой, так и с формой дикого типа. Применение мавориксафора приводит к мобилизации нейтрофилов и лимфоцитов из костного мозга в периферическую кровь^{24, 25}.

Ресметиром

Ресметиром (REZDIFFRA, таблетки для перорального применения) — агонист рецептора β тиреоидного гормона (thyroid hormone receptor beta, THR- β), показанный в сочетании с диетой и физическими упражнениями для лечения неалкогольного стеатогепатита без цирроза с умеренным или выраженным фиброзом (стадия F2–F3). Применение ресметирома у пациентов с декомпенсированным циррозом противопоказано. Ресметиром (Рис. 7Б) — частичный агонист THR- β , вызывающий эффект, составляющий 83,8% от развивающегося в ответ на трийодтиронин при воздействии на THR- β . Поскольку THR- β — основная форма рецептора к тиреоидным гормонам в печени, основным эффектом ЛП является снижение концентрации триглицеридов в печени^{26, 27}.

Бердазимер

Бердазимер (ZELSUVMI™, гель для местного применения) — высвобождающий агент оксида азота (NO), применяемый для лечения контактного моллюска. Его действие связано с высвобождением NO, который, как предполагается, помогает бороться с вирусом, хотя точный механизм до конца не выяснен. Бердазимер — полимер, образованный из 1-гидрокси-3-метил-3-(3-(триметоксилил)пропил)-1-триазен-2-оксида натрия и тетраэтилсиликата. Структурная формула представлена на рисунке 8^{28, 29}.

²⁰ Drugs. com. Iqirvo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/iqirvo.html>

²¹ IQIRVO. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218860s000lbl.pdf

²² Drugs. com. Cobenfy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/cobenfy.html>

²³ COBENFY. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216158s000lbl.pdf

²⁴ Drugs.com. Xolremdi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/xolremdi.html>

²⁵ XOLREMDI. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218709s000lbl.pdf

²⁶ Drugs.com. Rezdiffra. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/rezdiffra.html>

²⁷ REZDIFFRA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217785s000lbl.pdf

²⁸ Drugs.com. Zelsuvmi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zelsuvmi.html>

²⁹ ZELSUVMI. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217424s000lbl.pdf

Лиганды ферментов и других белков

Ингибиторы киназ

Энсартиниб

Энсартиниб (ENSACOVE™, капсулы для перорального применения) — ингибитор киназы анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase, ALK), также подавляющий работу других киназ, в том числе MET и ROS1. Энсартиниб (Рис. 9А) показан к применению у взрослых пациентов с местнораспространённым или метастатическим ALK-позитивным НМРЛ, не получавших ингибиторы ALK ранее. В условиях *in vitro* энсартиниб подавлял фосфорилирование ALK, что приводило к блокированию нижележащих сигнальных путей, таким образом препятствуя пролиферации в клетках, содержащих гибридные белки ALK и его мутировавших форм. В условиях *in vivo* энсартиниб оказывал противоопухолевое действие в ксенотрансплантате НМРЛ (слияние ALK) у мышей^{30, 31}.

Инаволизиб

Инаволизиб (ITOVEBI, таблетки для приёма внутрь) — ингибитор фосфатидилинозитол 3-киназы (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K), преимущественно активный в отношении PI3Kα. Инаволизиб (Рис. 9Б) применяют для лечения местнораспространённого или метастазирующего рака молочной железы при условии его эндокринорезистентности, наличии мутации PIK3CA, HR-положительности, HER2-отрицательности после рецидива, на фоне или после завершения адъювантной эндокринной терапии^{32, 33}.

В условиях *in vitro* препарат индуцирует деградацию субъединицы p110α, мутировавшей PI3K, подавляет фосфорилирование и каскад протеинкиназы В (АКТ), что приводит к снижению клеточной пролиферации и апоптозу клеток рака молочной железы с мутацией PIK3CA. В условиях *in vivo* инаволизиб подавляет рост ксенотрансплантата рака молочной железы у мышей. Комбинация инаволизоба с палбоциклибом и фулвестрантом подавляет рост опухоли более выраженно, чем каждый из препаратов в отдельности^{46, 47}.

Лазертиниб

Лазертиниб (LAZCLUZE™, таблетки для перорального применения) — ингибитор киназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR),

³⁰ Drugs.com. Ensacove. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ensacove.html>

³¹ ENSACOVE. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218171s000lbl.pdf

³² Drugs.com. Itovebi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/itovebi.html>

³³ ITOVEBI. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/219249s001lbl.pdf

предназначенный для лечения НМРЛ. Лекарственное средство (Рис. 9В) подавляет работу EGFR в меньших концентрациях, чем при воздействии на рецептор, экспрессированный геном дикого типа. В клетках НМРЛ и в мышинных ксенотрансплантатах этих клеток с делецией экзона 19 или заменой L858R в экзоне 21 лазертиниб обладает противоопухолевой активностью. В аналогичных моделях лазертиниб усиливает противоопухолевое действие амивантамаба^{34, 35}.

Товорафениб

Товорафениб (OJEMDA, раствор для приёма внутрь) — ингибитор киназ: киназы, связанные с фибросаркомой (rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF) типа II, форма В киназы RAF (BRAF) мутация V600E, дикий тип BRAF и дикий тип CRAF. Этот ЛП применяется для лечения рецидива или рефрактерной детской глиомы низкой степени тяжести у детей старше 6 мес. Товорафениб (Рис. 11А) обладал противоопухолевой активностью у животных с опухолевым ксенотрансплантатом, носящим мутации, вызывающие фибросаркому с мутациями BRAF^{36, 37}.

Дейруксолитиниб

Дейруксолитиниб (LEQSELVI™, таблетки для перорального применения) — ингибитор янус-киназы (JAK), предназначенный для лечения взрослых с выраженной очаговой алопецией. JAK регулирует сигнальные пути ряда цитокинов и факторов роста, играющих важную роль в гемопоэзе и иммунитете. Сигналирование JAK включает активацию сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции к рецепторам цитокинов, что приводит к модуляции экспрессии некоторых генов. В условиях *in vitro* дейруксолитиниб (Рис. 10А) ингибировал JAK1 и JAK2 более выраженно, чем JAK3. Связь ингибирования JAK и терапевтической активности дейруксолитиниба до конца не изучена^{38, 39}.

Другие ингибиторы ферментов

Ворасидениб

Ворасидениб (VORANIGO®, таблетки для перорального применения) — ингибитор изоцитратдегидрогеназы (ИДГ) 1 и ИДГ2,

³⁴ Drugs.com. Lazcluze. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/lazcluze.html>

³⁵ LAZCLUZE. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/219008s000lbl.pdf

³⁶ Drugs.com. Ojemda. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ojemda.html>

³⁷ OJEMDA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218033s000lbl.pdf

³⁸ Drugs.com. Leqselvi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/leqselvi.html>

³⁹ LEQSELVI. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/2179000rig1s000correctedlbl.pdf

предназначенный для лечения астроцитомы или олигодендроглиомы 2 степени (диффузные формы) у взрослых и детей старше 12 лет. Ворасидениб в лекарственных формах используется в виде сокристалла гемигидрата и гемилимонной кислоты (Рис. 11Б). В условиях *in vitro* ворасидениб подавляет работу диких и мутантных вариантов ИДГ1, включая формы с заменой R132H. На животных моделях с использованием опухолей, экспрессирующих мутантные ИДГ1 и ИДГ2, введение ворасидениба снижало продукцию 2-гидроксиглутарата и частично нормализовывало нарушенную дифференцировку клеток^{40,41}.

Энсифентрин

Энсифентрин (OHTUVAYRE, суспензия для ингаляций) — ингибитор фосфодиэстеразы (ФДЭ) 3 и 4, применяемый для лечения хронической обструктивной болезни лёгких. ФДЭ3 преимущественно гидролизует цАМФ и обладает способностью гидролизовать цГМФ, ФДЭ4 же гидролизует только цГМФ. Энсифентрин (Рис. 10Б) подавляет работу ФДЭ3 и ФДЭ4, что приводит к накоплению внутриклеточного цАМФ и цГМФ и, как следствие, к подавлению внутриклеточной передачи сигнала^{42,43}.

Иметелстат

Иметелстат (RYTELO, раствор для внутривенного введения) — олигонуклеотидный ингибитор теломеразы, предназначенный для лечения миелодиспластических синдромов с низким и средним риском у взрослых пациентов с анемией, требующей вливаний 4 или более единиц эритроцитарной массы в течение 8 недель при неэффективности или невозможности применения стимуляторов эритропоэза. Иметелстат (Рис. 12) ингибирует человеческую теломеразу, связываясь с матричным участком ее РНК-компонента, что приводит к подавлению активности этого фермента и предотвращению удлинения теломер. Повышение активности и экспрессии РНК обратной транскриптазы теломеразы обнаружили при миелодиспластических синдромах, в раковых стволовых и клетках-предшественниках. Согласно результатам доклинических исследований, иметелстат снижал длину теломер, подавлял пролиферацию злокачественных стволовых клеток

и клеток-предшественников, а также индуцировал апоптоз^{44,45}.

Гивиностат

Гивиностат (DUVYZAT, суспензия для перорального применения, Рис. 13) — ингибитор деацетилазы гистонов, применяемый для лечения миодистрофии Дюшенна у детей в возрасте от 6 лет и старше. Механизм, по которому гивиностат облегчает течение мышечной дистрофии Дюшенна, — неизвестен. В исследовании с участием детей, которым давали препарат в течение 18 мес., отмечали, что увеличение фракции жира в латеральной широкой мышце бедра составило 7,48 против 10,89% (в группе пациентов, применявших плацебо)^{46,47}.

Вададустат

Вададустат (VAFSEO®, таблетки для перорального применения) — ингибитор индуцируемой гипоксией пропилгидроксилазы (HIF-prolyl-4-hydroxylases, PH), предназначенный для лечения анемии, вызванной хронической болезнью почек у взрослых, находящихся на диализе в течение минимум 3 мес. Вададустат (Рис. 14А) — обратимый ингибитор PH1, PH2 и PH3. Из-за данной активности применение вададустата приводит к стабилизации и накоплению факторов транскрипции 1α и 2α индуцируемых гипоксией, а также увеличению продукции эритропоэтина^{48,49}.

Даникопан

Даникопан (VOYDEYA™, таблетки для перорального применения) — ингибитор фактора D системы комплемента, предназначенный для дополнительной к равулизумабу или экулизумабу терапии внесосудистого гемолиза у взрослых с пароксизмальной ночной гемоглобинурией^{50,51}.

При пароксизмальной ночной гемоглобинурии внутрисосудистый гемолиз происходит при участии мембранатакующего комплекса, а развитие внесосудистого гемолиза усиливается

⁴⁴ Drugs.com. Rytelo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/rytelo.html>

⁴⁵ RYTELO. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217779s000lbl.pdf

⁴⁶ Drugs.com. Duvyzat. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/duvyzat.html>

⁴⁷ DUVYZAT. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/2178650rig1s000lbl.pdf

⁴⁸ Drugs.com. Vafseo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/vafseo.html>

⁴⁹ VAFSEO. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/215192s000lbl.pdf

⁵⁰ Voydeya. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/voydeya.html>

⁵¹ Drugs.com. VOYDEYA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218037s000lbl.pdf

⁴⁰ Drugs.com. Voranigo. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/voranigo.html>

⁴¹ VORANIGO. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218784s000lbl.pdf

⁴² Drugs.com. Ohtuvayre. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ohtuvayre.html>

⁴³ OHTUVAYRE. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217389s000lbl.pdf

при опсонизации с участием фрагмента системы комплимента C3. Даникопан препятствует развитию внесосудистого гемолиза, в то время как равулизумаб или экулизумаб — внутрисосудистого^{73,74}.

Даникопан (Рис. 14Б) обратимо связываясь с фактором D (адипсин, конвертаза проактиватора C3) системы комплимента, подавляет альтернативный путь его активации. Воздействие даникопана на фактор D предотвращает расщепление фактора В на Ва и Вb, необходимые для образования конвертазы компонента C3 и активации последующих эффекторов системы комплимента, включая опсонизацию C3.

Лиганды неферментов

Ванзакафтор+тезакафтор+дейтивакафтор

Ванзакафтор, тезакафтор и дейтивакафтор (ALYFTREK, таблетки для перорального применения) — комбинация лигандов трансмембранного регулятора муковисцидоза (cystic fibrosis transmembrane regulator, *CFTR*), предназначенная для лечения муковисцидоза (кистозный фиброз) у пациентов от 6 лет и старше с, как минимум, одной мутацией *F508del* или другой мутацией в гене *CFTR*. Структурные формулы компонентов, входящих в состав ЛП, представлены на рисунке 15. Ванзакафтор и тезакафтор связываются с разными участками *CFTR* и аддитивно способствуют процессингу и экспрессии мутантных форм *CFTR* на поверхность клетки. Дейтивакафтор увеличивает вероятность открытия канала *CFTR* на поверхности клетки. Совместно эти 3 молекулы усиливают активность *CFTR*, что приводит к усилению транспорта хлоридов через мембрану клетки и облегчению течения муковисцидоза^{52,53}.

Ревумениб

Ревумениб (REVUFORJ, таблетки для перорального применения) — ингибитор менина, применяемый для лечения рецидива или рефрактерной формы острой лейкемии с транслокацией гена лизинметилтрансферазы 2A (histone-lysine N-methyltransferase 2A, *KMT2A*) у детей от 1 года и взрослых. Ревумениб (Рис. 16Г) блокирует взаимодействие *KMT2A* и гибридного белка *KMT2A*-менин. Связывание гибридного белка *KMT2A*-менин включено в механизм реорганизации острой лейкемии под управлением *KMT2A*, происходящей после активации лейкемогенной транскрипции. В доклинических исследованиях подавление взаимодействия менина и *KMT2A* в клетках, экспрессирующих гибридные белки *KMT2A* с помощью ревумениба, приводило к изменению транскрипции ряда генов, включая

маркеры дифференцировки. Ревумениб оказывал антипролиферативное и противоопухолевое действие в условиях *in vitro* и *in vivo* в отношении клеток, содержащих гибридные белки *KMT2A*^{54,55}.

Акорамидис

Акорамидис (ATTRUBY™, таблетки для перорального введения) — стабилизатор транстретина, применяемый для лечения транстретиновой амилоидной кардиомиопатии (cardiomyopathy of transthyretin-mediated amyloidosis ATTR-CM), с диким типом или вариантной формой гена транстретина у взрослых с целью снижения смертности и госпитализаций по причине сердечно-сосудистых нарушений. Акорамидис (Рис. 16А) является селективным стабилизатором транстретина. Соединяясь с транстретином в сайте связывания тироксина, акорамидис замедляет диссоциацию тетрамера транстретина, которая является лимитирующей стадией амилоидогенеза^{56,57}.

Препараты для лечения болезни Ниманна-Пика типа С

Левацетиллейцин

Левацетиллейцин (AQNEURSA™, суспензия для перорального применения) — производное лейцина, применяемое для лечения болезни Ниманна-Пика типа С (мутация *NPC1* или *NPC2*, белки клеточной мембраны) у детей с массой тела >15 кг и у взрослых. Механизм действия левацетиллейцина (Рис. 16Б) неизвестен^{58,59}.

Аримокломол

Аримокломол (MIPLYFFA, капсулы для перорального применения) — экспериментальное соединение, применяемое для лечения болезни Ниманна-Пика типа С (мутация *NPC1* или *NPC2*, белки клеточной мембраны) у взрослых и детей старше 2 лет. Механизм действия аримокломол (Рис. 16В) неизвестен^{60, 61}. Проведено клиническое исследование с участием 50 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет, страдающих болезнью Ниманна-Пика типа С. Участники принимали аримокломол в дозе

⁵⁴ Drugs.com. Revuforj. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/revuforj.html>

⁵⁵ REVUFORJ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218944s000lbl.pdf

⁵⁶ Drugs.com. Attruby. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/attruby.html>

⁵⁷ ATTRUBY. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216540s000lbl.pdf

⁵⁸ Drugs.com. Aqneursa. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/aqneursa.html>

⁵⁹ AQNEURSA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/219132s000lbl.pdf

⁶⁰ Drugs.com. Miplyffa. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/miplyffa.html>

⁶¹ MIPLYFFA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214927s000lbl.pdf

⁵² Drugs.com. Alyftrek. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/alyftrek.html>

⁵³ ALYFTREK. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218730s000lbl.pdf

16, 31 или 62 мг перорально в виде капсул 3 р/сут, либо плацебо. Основной конечной точкой было изменение балла по пятиструктурной шкале болезни Ниманна-Пика типа С (Niemann-Pick Disease Type C Clinical Severity Scale, NPCCSS) с начала исследования до 12 мес. В результате обнаружили, что аринокломол значительно замедлял прогрессирование болезни. Среднее снижение прогрессии у пациентов, принимающих аринокломол, составляло 0,76 против 2,15 у пациентов, принимающих плацебо. Показатель разницы в прогрессировании (оценённый через статистический анализ) был примерно 1,40, что значимо и указывает на уменьшение скорости болезни. Побочные эффекты возникали у 88% леченных пациентов, однако серьёзных осложнений было меньше — 14,7 против 31,3% у пациентов, принимающих плацебо [6].

Антибиотики

Цефтобипрола медокарил натрия

Цефтобипрола медокарил натрия (ZEVTERA, раствор для внутривенного введения) — цефалоспорин, применяемый для лечения:

- бактериемии *Staphylococcus aureus*, включая правосторонний инфекционный эндокардит у взрослых;
- острых бактериальных инфекций кожи и кожных структур у взрослых;
- внебольничной пневмонии у взрослых и детей старше 3 мес.^{62,63}.

Антибактериальная активность цефтобипрола (Рис. 17) опосредована подавлением синтеза бактериальной стенки. В условиях *in vitro* цефтобипрол обладал активностью в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, включая устойчивых к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA)⁶⁴.

Бактерицидная активность обоснована связыванием ЛП с пенициллинсвязывающим белком (penicillin binding protein, PBP) и ингибированием их транспептидазной активности, которая необходима для синтеза пептидогликанового слоя клеточной стенки бактерий. Цефтобипрол имеет высокое сродство к PBP 1–4 *Staphylococcus aureus*, включая резистентных к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*.

Цефтобипрол не обладает активностью в отношении бактерий, продуцирующих ESBL, семейств TEM, SHV или CTX-M, а также в отношении продуцирующих сериновые карбапенемазы, металло-β-лактамазы классов В и С (AmpC). Не выявлено перекрестной резистентности

цефтобипрола и антибиотиков других классов. Возможно наличие резистентности у штаммов, устойчивых к цефалоспорином.

Цефепим+энметазобактам

Цефепим и энметазобактам (EXBLIFEP®, раствор для внутривенного введения) — комбинация цефалоспорины и ингибитора β-лактамазы, применяемая для лечения осложнённых инфекций мочевыводящих путей. Цефепим (Рис. 18А), входящий в состав ЛП, относится к β-лактамам антибиотикам группы цефалоспоринов IV поколения. Химическая структура включает β-лактамно и иминотетрагидротиазиновое кольца, а также N-метилпирролидиновую боковую цепь, которая улучшает проникновение через бактериальные стенки и связывание с PBP. Энметазобактам (Рис. 18Б) является ингибитором β-лактамаз, который защищает цефепим от расщепления некоторыми сериновыми β-лактамазами, такими как ESBL^{65,66}.

Спектр антибактериальной активности препарата EXBLIFEP® представлен в таблице 3. К механизмам резистентности относят: модификацию PBP, усиление продукции β-лактамаз, устойчивых к энметазобактаму, усиление продукции эффлюксных насосов, а также мутации порина мембраны.

Таблица 3 – Спектр антибактериальной активности комбинации цефепима и энметазобактама⁶⁷

Клинически доказанная эффективность	
Грамотрицательные бактерии	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Proteus mirabilis</i>
	<i>Enterobacter cloacae</i>
Эффективность подтверждена <i>in vitro</i> , но данных о клинической значимости нет	
Грамотрицательные бактерии	<i>Citrobacter freundii</i>
	<i>Klebsiella aerogenes</i>
	<i>Klebsiella oxytoca</i>
	<i>Providencia stuartii</i>
	<i>Providencia rettgeri</i>
	<i>Serratia marcescens</i>

Сулопенема этзадроксил+пробенецид

Сулопенема этзадроксил и пробенецид (ORLYNVAN™, таблетки для перорального применения) — комбинированный препарат ингибитора канальцевого транспорта и антибиотика, рекомендуемого для лечения инфекций мочевыводящих путей, вызванных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* или *Proteus mirabilis*.

⁶² Drugs.com. Zevtera. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/zevtera.html>

⁶³ ZEVTERA. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218275s000lbl.pdf

⁶⁴ PubChem. Cefotibiprole. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135413542>

⁶⁵ Drugs.com. Exblifep. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/exblifep.html>

⁶⁶ EXBLIFEP. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216165s000lbl.pdf

⁶⁷ Там же.

Пробенецид (Рис. 19Б) снижает клиренс сулопенема (Рис. 19Б), подавляя его экскрецию через OAT3, что приводит к повышению концентрации антибиотика в плазме крови^{68, 69, 70}.

Для сулопенема, как и для других β-лактамов антибиотиков, доказана корреляция между длительностью нахождения ЛП в плазме, в концентрации выше МПК, и противомикробной активностью, чем обосновывается комбинация с ингибитором почечного выведения. Сулопенема этзадроксил является пролекарством. Сулопенем в условиях *in vitro* активен в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробов и анаэробов. Противомикробная активность сулопенема опосредована его способностью подавлять синтез клеточной стенки, а также связыванием ЛП с РВР. Аффинность связывания сулопенема с РВР у *Escherichia coli* расположена в следующем порядке: РВР2 > РВР1А > РВР1В > РВР4 > РВР3 > РВР5/6.

Факторами резистентности бактерий к сулопенему могут выступать β-лактамазы расширенного спектра (extended-spectrum β-lactamase, ESBL), включая карбапенемазы. Влияет также изменение РВР, увеличение количества эффлюксных насосов и снижение количества поринов на внешней мембране. Сулопенем активен в отношении *Enterobacteriales*, экспрессирующих некоторые ESBL, например, AmpC, CTX-M, TEM, SHV. Линии, устойчивые к сулопенему, отбирались *in vitro* с частотой 1×10^{-8} .

Биопрепараты

Пептиды, белки и олигонуклеотиды

Олезарсен

Олезарсен (TRYNGOLZA, раствор для подкожного введения) — антисмысловый олигонуклеотид, направленный против гена аполипопротеина С-III (APOC-III) и показанный в качестве дополнения к диете для снижения концентрации триглицеридов у взрослых с синдромом семейной хиломикронемии. Олезарсен (Рис. 20) является конъюгатом ASO-GalNA₆, который связывается с мРНК аполипопротеина С-III, что приводит к ее деградации и снижению концентрации APOC-III в сыворотке крови. Снижение концентрации APOC-III приводит к увеличению клиренса триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности^{71, 72}.

⁶⁸ Drugs.com. Orlynvah. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/orlynvah.html>

⁶⁹ Drugs.com. Sulopenem etzadroxil and probenecid (Monograph). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/monograph/sulopenem-etzadroxil-and-probenecid.html>

⁷⁰ ORLYNVAH. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/213972s000lbl.pdf

⁷¹ Drugs.com. Tryngolza. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/tryngolza.html>

⁷² TRYNGOLZA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218614s000lbl.pdf

Ногапендектин альфа инбакисепт-rmln

Ногапендектин альфа инбакисепт-rmln (ANKTIVA®, раствор для внутривенного введения) — агонист рецептора к IL-15, применяемый совместно с вакциной против *Bacillus Calmette-Guérin* (БЦЖ) для лечения не поддающегося терапии БЦЖ инвазивного рака мочевого пузыря с карциномой *in situ* у взрослых с папилломами или без них. IL-15 передает сигналы через гетеротримерный рецептор, состоящий из субъединиц γ-цепи, β-цепи и специфичной для IL-15 α-субъединицы. На поверхности CD4+ и CD8+ Т-клеток, а также на поверхности натуральных киллеров (NK), взаимодействие IL-15 осуществляется через объединённый рецептор IL-2/IL-15. Связывание ногапендектин альфа инбакисепт-rmln с этим рецептором приводит к пролиферации и активации NK-клеток, CD8+ клеток и клеток памяти, без активации пролиферации регуляторных Т-клеток. В условиях *in vivo* внутривенное введение ЛП в отдельности или в комбинации с БЦЖ приводило к развитию противоопухолевого эффекта в модели рака мочевого пузыря у крыс, вызванного канцерогеном^{73, 74}.

Палопегтерипаратид

Палопегтерипаратид (YORVIPATH®, раствор для подкожного введения) — структурный аналог паратиреоидного гормона (аминокислотная последовательность с 1 по 34, ПТГ[1-34]), предназначенный для лечения гипопаратиреоидизма у взрослых. Структура палопегтерипаратида представлена на рисунке 21. В физиологических условиях палопегтерипаратид высвобождает ПТГ(1-34) с достижением длительной системной экспозиции. Эндогенный ПТГ регулирует внеклеточный гомеостаз кальция в сыворотке крови и снижает концентрацию фосфата в ней. Эти эффекты ПТГ опосредованы взаимодействием с костной тканью и мобилизацией кальция и фосфата в ней, а также стимуляцией почечной реабсорбции кальция и экскреции фосфатов. Как и эндогенный ПТГ, ПТГ(1-34) высвобождаемый из палопегтерипаратида, оказывает паратиреоидное действие через рецептор паратиреоидного гормона 1, экспрессируемого на поверхности остеобластов, остеоцитов, клетках почечных канальцев и в некоторых других тканях^{75, 76}.

⁷³ Drugs.com. Anktiva. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/anktiva.html>

⁷⁴ ANKTIVA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761336s000lbl.pdf

⁷⁵ Drugs.com. Yorvipath. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/yorvipath.html>

⁷⁶ YORVIPATH. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216490s000lbl.pdf

Сотатерцепт-*csrk*

Сотатерцепт-*csrk* (WINREVAIR™, раствор для подкожного введения) — ингибитор сигналов активина, применяемый для лечения артериальной легочной гипертензии. Химически, сотатерцепт — это гомодимерный рекомбинантный гибридный белок, состоящий из внеклеточного домена человеческого рецептора активина типа IIA (ActRIIA) и связанного с ним домена Fc иммуноглобулина (immunoglobulin, Ig) G1 человека. Он связывается с активинем А и другими лигандами суперсемейства TGF-β. В результате данного взаимодействия сотатерцепт нормализует баланс пролиферативных и антипролиферативных сигнальных путей, модулирующих ангиогенез. В исследованиях с использованием крыс с экспериментальной артериальной легочной гипертензией отмечали, что аналог сотатерцепта снижал воспаление и подавлял пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток при нарушении васкуляризации. Этот эффект приводил к остановке ремоделирования правого желудочка и улучшению гемодинамики^{77, 78}.

Летиботулинумтоксин A-*wlbg*

Летиботулинумтоксин A-*wlbg* (LETYBO, раствор для внутримышечного введения) — модифицированный ботулотоксин, ингибитор высвобождения ацетилхолина и блокатора нервно-мышечной передачи, предназначенный для временного улучшения внешнего вида гласселлярных (между бровями, на лбу и над носом) морщин средней и тяжелой степени выраженности. Летиботулинумтоксин A-*wlbg* при внутримышечном введении проникает в нервное окончание, расщепляет белок SNAP25, необходимый для высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель, что приводит к зависящему от дозы снижению мышечной функции. Восстановление мышечной функции происходит постепенно из-за деградации нейротоксина и образования аксональных отростков. Происходит реиннервация мышц, что приводит к медленному устранению фармакологических эффектов летиботулинумтоксина A-*wlbg*^{79, 80}.

Моноклональные антитела противоопухолевого действия

Большинство зарегистрированных препаратов mAb предписаны для лечения злокачественных новообразований.

Косибелимаб-*ipdl*

Косибелимаб-*ipdl* (UNLOXCYT, раствор для внутривенного введения) — антитело, блокирующее

⁷⁷ Drugs.com. Winrevair. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/winrevair.html>

⁷⁸ WINREVAIR. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761363s000lbl.pdf

⁷⁹ Drugs.com. LETYBO. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/letybo.html>

⁸⁰ LETYBO. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761225s000lbl.pdf

лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели 1 (programmed death receptor-1, PD-1), предназначенное для лечения взрослых пациентов с метастатическим или местнораспространённым плоскоклеточным раком кожи, у которых невозможно проведение радиотерапии или хирургического лечения.

Лиганд PD-1 экспрессируется на опухолевых и иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль. Это подавляет противоопухолевые сигналы в микроокружении опухоли. Связывание лиганда с PD-1 и B7.1 на поверхности Т-клеток и антигенпрезентирующих клеток подавляет цитостатическую активность, пролиферацию и продукцию цитокинов Т-лимфоцитами. Косибелимаб связывается лигандом PD-1 и, таким образом, блокирует взаимодействие между ним и PD-1 и B7.1. Такое воздействие ослабляет ингибирующее действие лиганда PD-1 на противоопухолевый ответ. Косибелимаб вызывает ADCC в условиях *in vitro*^{81, 82}.

Зенокутузумаб-*zbco*

Зенокутузумаб-*zbco* (BIZENGRI®, раствор для внутривенного введения) — биспецифическое антитело к HER2, HER3, предназначенное для лечения:

- взрослых с распространённым неоперабельным или метастазирующим НМРЛ, носителей слияния генов нейрегулина 1 (*NRG1*), при условии прогрессировании заболевания на фоне системной терапии или после нее;
- взрослых с распространённой, неоперабельной или метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, содержащей слияние генов *NRG1*, при условии прогрессировании заболевания на фоне системной терапии или после нее.

Зенокутузумаб-*zbco* связывается с внеклеточными доменами HER2 и HER3, экспрессируемыми на поверхности клеток, в том числе опухолевых, подавляя димеризацию HER2:HER3 и предотвращая связывание *NRG1* с HER3. Это приводит к снижению пролиферации и передачи сигнала с участием PI3K-AKT-мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Кроме того, зенокутузумаб-*zbco* индуцирует ADCC. В исследованиях на мышинных моделях зенокутузумаб-*zbco* проявил противоопухолевую активность при *NRG1*-слияниях в раке лёгких и поджелудочной железы^{83, 84}.

⁸¹ Drugs.com. Unloxcyt. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/unloxcyt.html>

⁸² UNLOXCYT. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761297s000lbl.pdf

⁸³ Drugs.com. Bizengri. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/bizengri.html>

⁸⁴ BIZENGRI. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761352s001lbl.pdf

Занидатамаб-hr11

Занидатамаб-hr11 (ZIIHERA[®], раствор для внутривенного введения) — биспецифическое антитело, направленное на HER2, применяемое для лечения взрослых пациентов с ранее леченой, неоперабельной или метастазирующей опухолью желчного протока положительной по мутации HER2 (IHC 3+). Антитело связывается с двумя внеклеточными участками HER2, что приводит к интернализации (погружению рецептора внутрь клетки) и снижению HER2 на поверхности опухолевых клеток. Занидатамаб-hr11 активирует опосредованную комплементом цитотоксичность, антитело-зависимую цитотоксичность и антитело-зависимый клеточный фагоцитоз. Все эти механизмы приводили к подавлению роста опухоли и гибели клеток *in vitro* и *in vivo*^{85, 86}.

Золбетуксимаб-clzb

Золбетуксимаб-clzb (VYLOY[®], раствор для внутривенного введения) — химерное (человек/мышь) антитело, которое, соединяясь с клаудином 18.2 (CLDN18.2), вызывает антиген- и комплемент-зависимый цитолиз клеток, экспрессирующих CLDN18.2. Золбетуксимаб-clzb усиливает противоопухолевую активность химиотерапевтических средств в модели мышинных опухолей, экспрессирующих CLDN18.2. Взаимосвязь «экспозиция-ответ», в отношении эффективности и безопасности рекомендуемых доз золбетуксимаба-clzb у пациентов с местнораспространенной нерезектабельной или метастатической HER2-отрицательной CLDN18.2-положительной аденокарциномой желудка или гастроэзофагеального перехода, до конца не изучена^{87, 88}.

Тислелизумаб-jsgr

Тислелизумаб-jsgr (TEVIMBRA[™], раствор для внутривенного введения) — антитело, блокирующее PD-1, применяемое для лечения неоперабельной или метастатической плоскоклеточной карциномы пищевода у взрослых после химиотерапии, не содержащей ингибиторы PD-1 или ингибиторы лигандов PD-1. Связывание PD-1, расположенных на поверхности Т-клеток, с лигандами PD-L1 и PD-L2 приводит к снижению пролиферации Т-клеток и продукции цитокинов. Сверхрегуляция зависимых от PD-L сигнальных путей происходит в некоторых опухолях, что приводит к подавлению иммунного надзора Т-клеток за этими опухолями.

⁸⁵ Drugs.com. Ziihera. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/ziihera.html>

⁸⁶ ZIIHERA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761416s000lbl.pdf

⁸⁷ Drugs.com. Vyloy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/vyloy.html>

⁸⁸ VYLOY. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761365s000lbl.pdf

Тислелизумаб-jsgr, связываясь с PD-1, блокирует его взаимодействие с PD-L1 и PD-L2, что позволяет развиваться противоопухолевому иммунному ответу. В *in vivo* экспериментах с использованием трансгенных мышей-носителей гена PD-1 человека с ксенотрансплантатами опухолей, тислелизумаб подавлял рост опухоли^{89, 90}.

Кровалимаб-akkz

Кровалимаб-akkz (PIASKY, раствор для внутривенного или подкожного введения) — антитело с высокой аффинностью к C5 компоненту комплемента. Кровалимаб ингибирует распад C5 на C5a и C5b, препятствуя образованию мембраноатакующего комплекса. Таким образом, кровалимаб подавляет комплемент-зависимый внутрисосудистый гемолиз у пациентов с ночной пароксизмальной гемоглобинурией^{91, 92}.

Тарлатамаб-dlle

Тарлатамаб-dlle (IMDELLTRA[™], раствор для внутривенного введения) — биспецифический дельта-подобный лиганд 3 (DLL3), направленный на захват CD3-клеток. Предназначен для лечения запущенного мелкоклеточного рака лёгкого в момент прогрессии или после терапии препаратами платины у взрослых. Тарлатамаб-dlle вызывает активацию Т-клеток, высвобождение провоспалительных цитокинов и лизис клеток, экспрессирующих DLL3. ЛП проявляло противоопухолевую активность на модели мелкоклеточного рака лёгкого у мышей^{93, 94}.

mAb противовоспалительного действия**Лебрикизумаб-lbkz**

Лебрикизумаб-lbkz (EBGLYSS, раствор для подкожных инъекций) — mAb (IgG4), блокирующее IL-13, применяется для лечения атопического дерматита средней и тяжелой выраженности у детей старше 12 лет и взрослых, с массой тела не менее 40 кг, при неэффективности или противопоказаниях к использованию препаратов для местного применения. Препарат можно применять в комбинации с местными кортикостероидами. Лебрикизумаб, связываясь с IL-13, позволяет ему связываться с рецептором $\alpha 1$ к IL-13, при этом

⁸⁹ Drugs.com. Tevimbra. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/tevimbra.html>

⁹⁰ TEVIMBRA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761232Orig1s000lbl.pdf

⁹¹ Drugs.com. Piasky. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/piasky.html>

⁹² PIASKY. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761388s000lbl.pdf

⁹³ Drugs.com. Imdelltra. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/imdelltra.html>

⁹⁴ IMDELLTRA. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761344s000lbl.pdf

подавляя путь передачи сигнала через рецепторный комплекс IL-4R α /IL-13R α 1. IL-13 — цитокин, участвующий в развитии воспаления по типу II, играет важную роль в патогенезе атопического дерматита. Препятствуя работе IL-13, препарат подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и IgE^{95,96}.

Аксатилимаб-csfr

Аксатилимаб-csfr (NIKTIMVO™, раствор для внутривенного введения) — mAb, блокирующее рецептор к колониестимулирующему фактору 1 (CSF-1R), применяемое для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина». Блокирование CSF-1R снижает концентрацию циркулирующих провоспалительных и профибротических моноцитов и макрофагов моноцитарного происхождения. Такое воздействие приводит к снижению количества неклассических моноцитов (кластер дифференцировки [cluster of differentiation, CD] 14+, CD16+), что подавляет активность патогенных макрофагов в тканях^{97, 98}.

Немолизумаб-ilto

Немолизумаб-ilto (NEMLUVIO®, раствор для подкожного введения) — гуманизованное mAb (IgG2), селективно связывающееся с рецептором к IL-31, предназначенное для лечения узловой чесотки. IL-31 участвует в патогенезе чесотки — воспалении, дерегуляции эпителия и фиброзе. Немолизумаб-ilto ингибирует опосредованные IL-31 реакции, включая высвобождение цитокинов и хемокинов^{99, 100}.

Другие

Марстацимаб-hncq

Марстацимаб-hncq (HYMPAVZI, раствор для подкожного введения) — человеческое mAb класса IgG1 к домену Кунитца 2 ингибитора пути тканевого фактора (tissue factor pathway inhibitor, TFPI). TFPI является антикоагулянтом — основным ингибитором активации свертывания по внешнему пути. Он связывается с активным сайтом фактора X_a (Стюарта-Прауэра) с помощью домена Кунитца. Ингибирование TFPI с помощью марстацимаба

усиливает коагуляцию, поэтому его применяют для снижения частоты эпизодов кровотечения у взрослых и детей старше 12 лет с гемофилией А (недостаточность фактора VIII) и гемофилией В (недостаточность фактора IX)^{101, 102}.

Концизумаб-mtci

Концизумаб-mtci (ALHEMO®, раствор для подкожного введения) — mAb-антагонист TFPI, применяемое для рутинной профилактики и снижения частоты эпизодов кровотечения у взрослых и детей старше 12 лет с гемофилией А (недостаточность фактора VIII) и гемофилией В (недостаточность фактора IX)^{103, 104}.

Донанемаб-azbt

Донанемаб-azbt (KISUNLA, раствор для внутривенного введения) — гуманизованное mAb IgG1, направленное на агрегированные формы нерастворимого усеченного по N-концу пироглутамата бета-амилоида, предназначенное для лечения болезни Альцгеймера. Накопление бляшек амилоида в головном мозге является ключевым патофизиологическим механизмом развития болезни Альцгеймера. Донанемаб уменьшает количество бляшек бета-амилоида в головном мозге^{105, 106}.

Визуализирующие агенты

Иомепрол

Иомепрол (IOMERVU™, раствор для внутриартериального или внутривенного введения) — рентгенографическое йодированное контрастное вещество, применяемое во время интраартериальных процедур:

- Церебральная ангиография, включая внутриартериальную цифровую субтракционную ангиографию (intra-arterial digital subtraction angiography, IA-DSA), у взрослых и детей;
- Висцеральная и периферическая ангиография и аортография, включая IA-DSA, у взрослых и детей;
- Коронарная ангиография и сердечная вентрикулография у взрослых;
- Рентгенографическая оценка камер сердца и смежных артерий у пациентов детского возраста;

⁹⁵ Drugs.com. Ebglyss. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/ebglyss.html>

⁹⁶ EBGLYSS. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761306Orig1s000correctedlbl.pdf

⁹⁷ Drugs.com. Niktimvo. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/niktimvo.html>

⁹⁸ NIKTIMVO. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761411s000lbl.pdf

⁹⁹ Drugs.com. Nemludio. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/nemludio.html>

¹⁰⁰ NEMLUVIO. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761390s000lbl.pdf

¹⁰¹ Drugs.com. Hymravzi. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/hymravzi.html>

¹⁰² HYMPAVZI. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761369s000lbl.pdf

¹⁰³ Drugs.com. Alhemo. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/alhemo.html>

¹⁰⁴ ALHEMO. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761315s000lbl.pdf

¹⁰⁵ Drugs.com. Kisunla. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/kisunla.html>

¹⁰⁶ KISUNLA. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761248s000lbl.pdf

- Во время внутривенных процедур;
- КТ головы и тела у взрослых и детей;
- КТ-ангиография внутричерепных, висцеральных артерий и артерий нижних конечностей у взрослых и детей;
- КТ-ангиография коронарных сосудов у взрослых и детей;
- КТ-урография у взрослых и детей.

Механизм действия иомерола (Рис. 22А) основан на его способности проникать в ткань сосудов и других структур тела и замедлять рентгеновские фотоны. Йодированные контрастные вещества (КВ) диффундируют из сосудов во внесосудистое пространство. В мозге с неповреждённым ГЭБ КВ не диффундирует во внесосудистое пространство, и контрастное усиление обычно связано с наличием КВ в сосудистом пространстве. У пациентов с повреждением ГЭБ КВ накапливается во внесосудистом пространстве в области нарушения^{107,108}.

Флурпиридаз

Флурпиридаз F18 (FLYRCADO™, раствор для внутривенного введения) — радиофармацевтик, показанный для перфузионной визуализации миокарда при позитронно-эмиссионной томографии. Используется в покое или при фармакологической/физической нагрузке на сердце у взрослых пациентов с заболеванием коронарных артерий для оценки выраженности ишемии и инфаркта миокарда. Флурпиридаз F18 (Рис. 22Б) является структурным аналогом пиридадена — ингибитора митохондриального комплекса 1. Флурпиридаз F18 выводится из миокарда пропорционально скорости кровотока в нем и связывается с активными митохондриями. Таким образом, детектируемая радиоактивность в жизнеспособном миокарде выше, чем в ишемизированной ткани^{109, 110}.

Пегулицианин

Пегулицианин (LUMISIGHT™, раствор для внутривенного введения) — визуализирующее средство, применяемое у взрослых пациентов с раком молочной железы при проведении лампэктомии в качестве вспомогательного агента для обнаружения раковой ткани в полости резекции после удаления первичной опухоли. Пегулицианин (Рис. 23) — пролекарство, не обладающее оптической активностью. Когда пептидная связь в молекуле

¹⁰⁷ PubChem. Iomero. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3731>

¹⁰⁸ IOMERVU. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216017s000,216017s000lbl.pdf

¹⁰⁹ Drugs.com. Flyrcado. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/flyrcado.html>

¹¹⁰ FLYRCADO. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/215168s000lbl.pdf

пегулицианина расщепляется под действием катепсинов и матричных металлопротеиназ, в результате ферментативного расщепления образуются «фрагмент 2» и «фрагмент 3», являющиеся флуоресцирующими метаболитами. «Фрагмент 1» является гасителем флуоресценции, его отщепление приводит к активации молекул. Поскольку количество катепсинов и металлопротеиназ в опухолевых клетках и клетках, соседствующих с опухолевыми, существенно больше, чем в здоровых клетках, это ЛП визуализирует пораженные опухолевым ростом участки ткани. Пик поглощения флуоресцирующих фрагментов молекулы пегулицианина приходится на 650 нм, а пик испускания — 675 нм^{111, 112}.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные механизмы иммунотерапии, актуальные для зарегистрированных впервые биопрепаратов

Микроокружение опухолей и иммунологические контрольные точки

Микроокружение опухоли (tumor microenvironment, TME) представляет собой сложную и динамичную среду, в которой развиваются опухолевые клетки. Оно состоит из различных клеточных и молекулярных компонентов, которые взаимодействуют между собой и с опухолевыми клетками, формируя уникальную экосистему, способствующую прогрессии рака [7, 8].

TME опухоли состоит из раковых клеток, стромальных клеток (фибробластов и других), а также из иммунных клеток — преимущественно макрофагов и Т-лимфоцитов. Во внеклеточной среде TME содержатся сигнальные лиганды, которые связываются с рецепторами, расположенными на поверхности опухолевых клеток, антигенпрезентирующих клеток и иммунных клеток. Взаимодействие между иммунными клетками и опухолью играет ключевую роль в определении динамики развития патологического процесса [9–11].

Иммунологические контрольные точки — рецепторы-ингибиторы и сигнальные пути, которые участвуют в регуляции иммунного ответа. Они играют ключевую роль в поддержании аутоотолерантности и предотвращении чрезмерного иммунного ответа, который может привести к повреждению собственных тканей организма. Иммунотерапия онкологических заболеваний направлена, в том числе, и на взаимодействие ЛП с мишенями, которые являются частью системы иммунологических контрольных точек [12, 13].

¹¹¹ Drugs.com. Lumisight. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/pro/lumisight.html>

¹¹² LUMISIGHT. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214511s000lbl.pdf

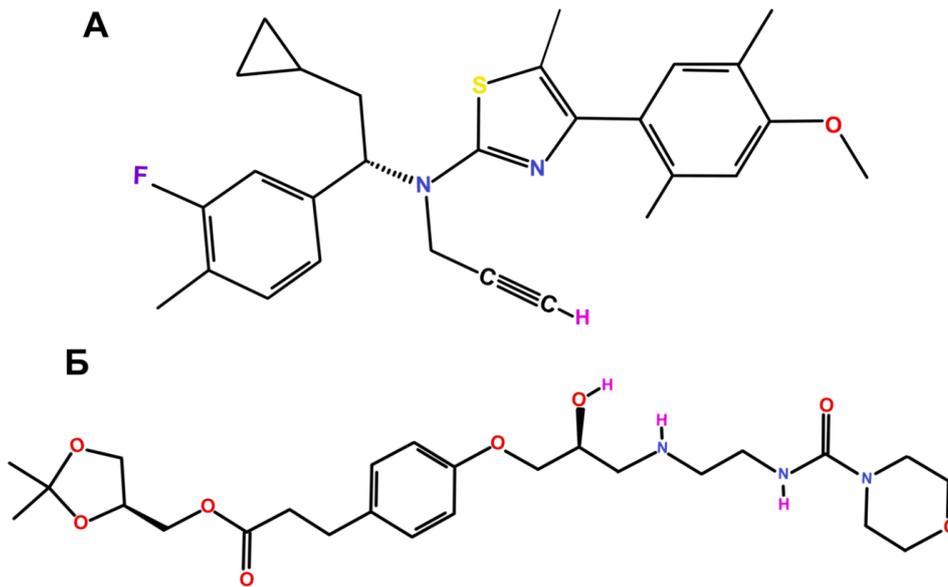


Рисунок 3 – Структурная формула кринецерфонта (А) и ландиолола (Б)

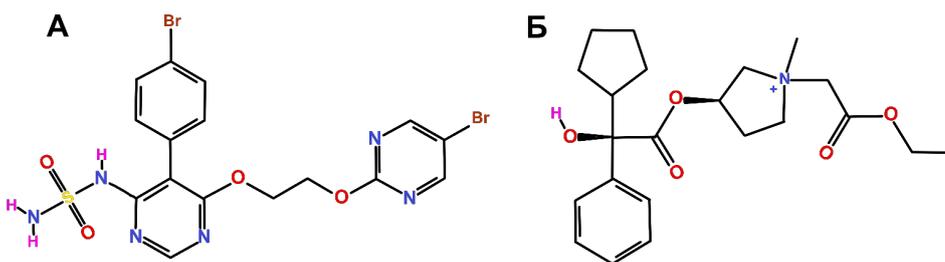


Рисунок 4 – Структурные формулы апроцитентана (А) и софпирония (Б)

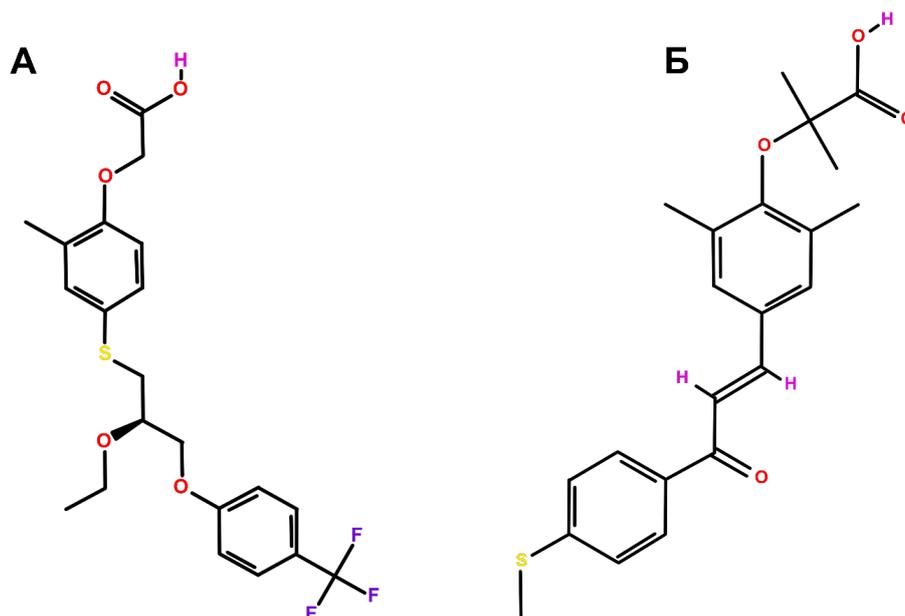


Рисунок 5 – Структурные формулы селаделпара (А) и элафибранора (Б)

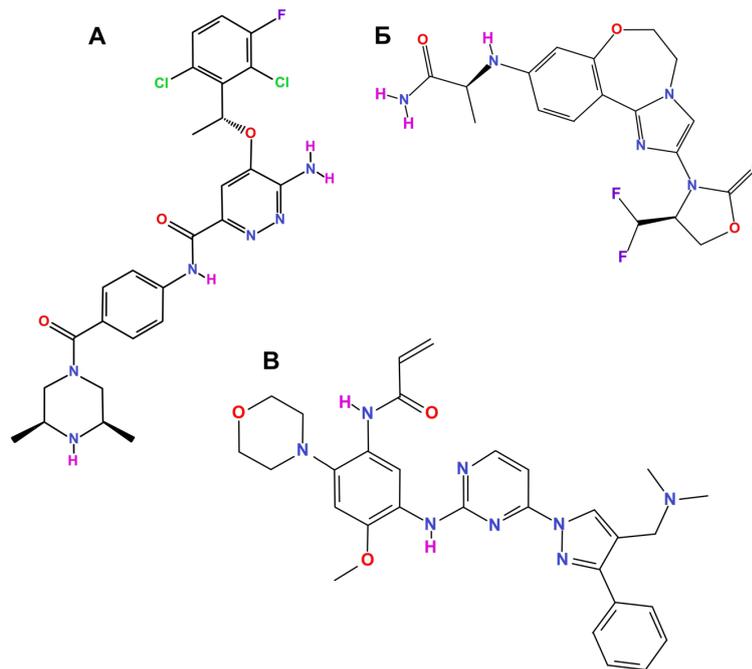


Рисунок 9 – Структурная формула энсартиниба (А), инаволизоба (Б) и лазертиниба (В)

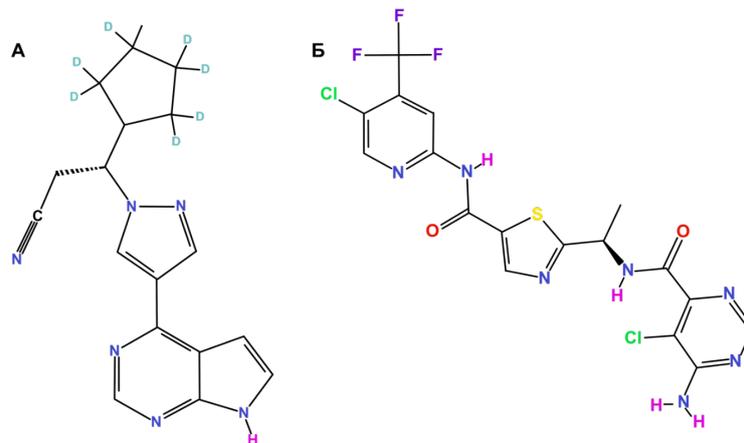


Рисунок 10 – Структурная формула дейруксолитиниба (А) и энсифентрина (Б)

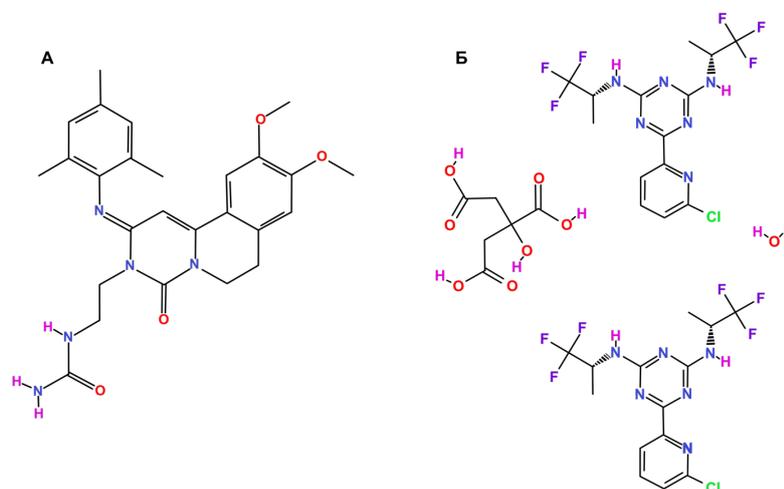


Рисунок 11 – Структурная формула и товографениба (А) и сокристалла ворасидениба

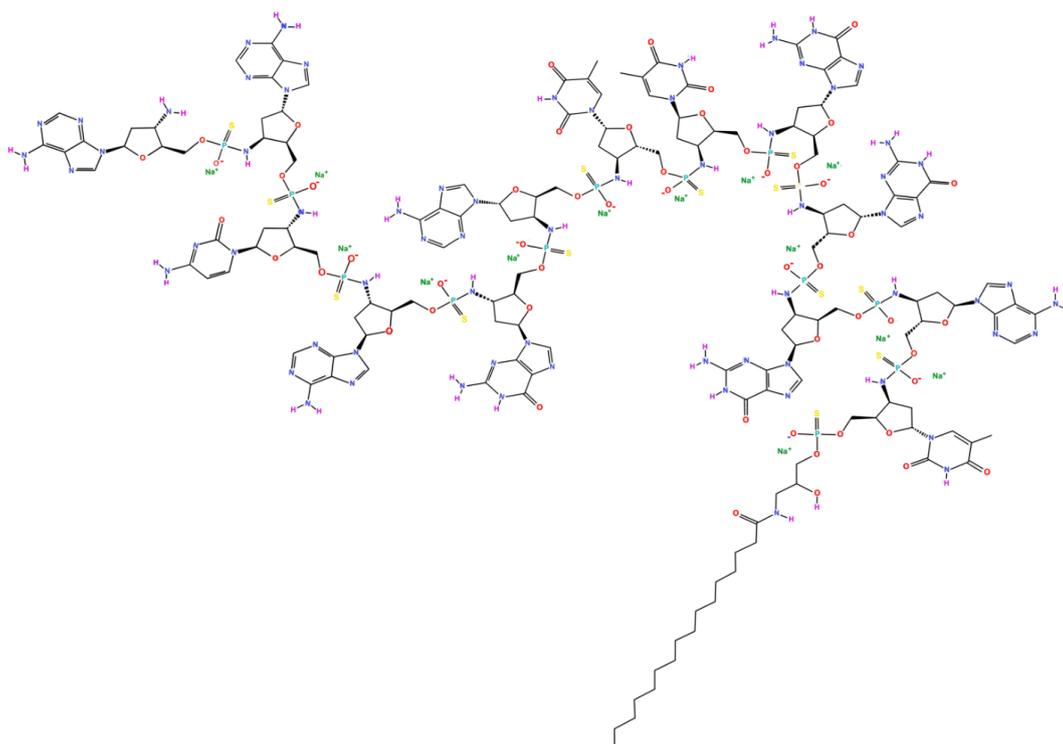


Рисунок 12 – Структурная формула иметелстата натрия

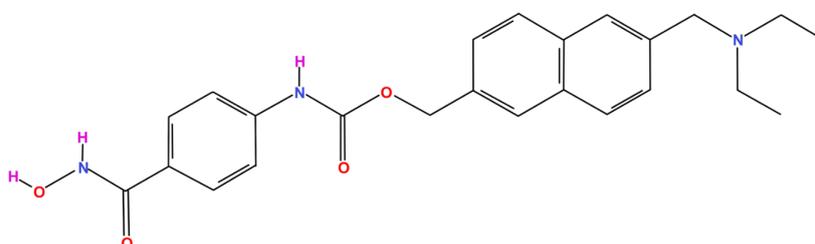


Рисунок 13 – Структурная формула гвиностага

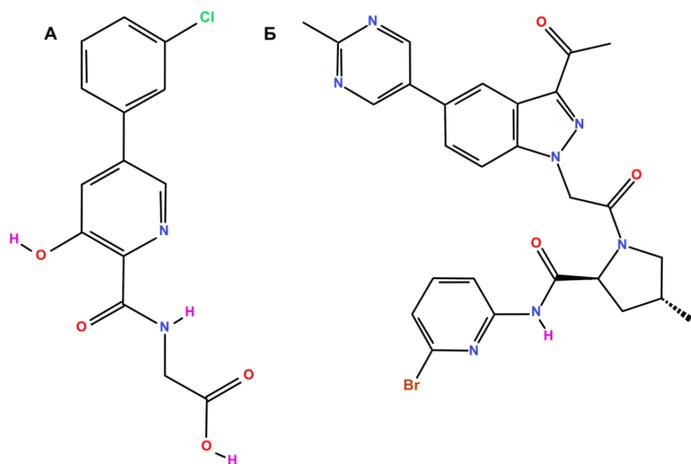


Рисунок 14 – Структурные формулы вададустата (А) и даникопана (Б)

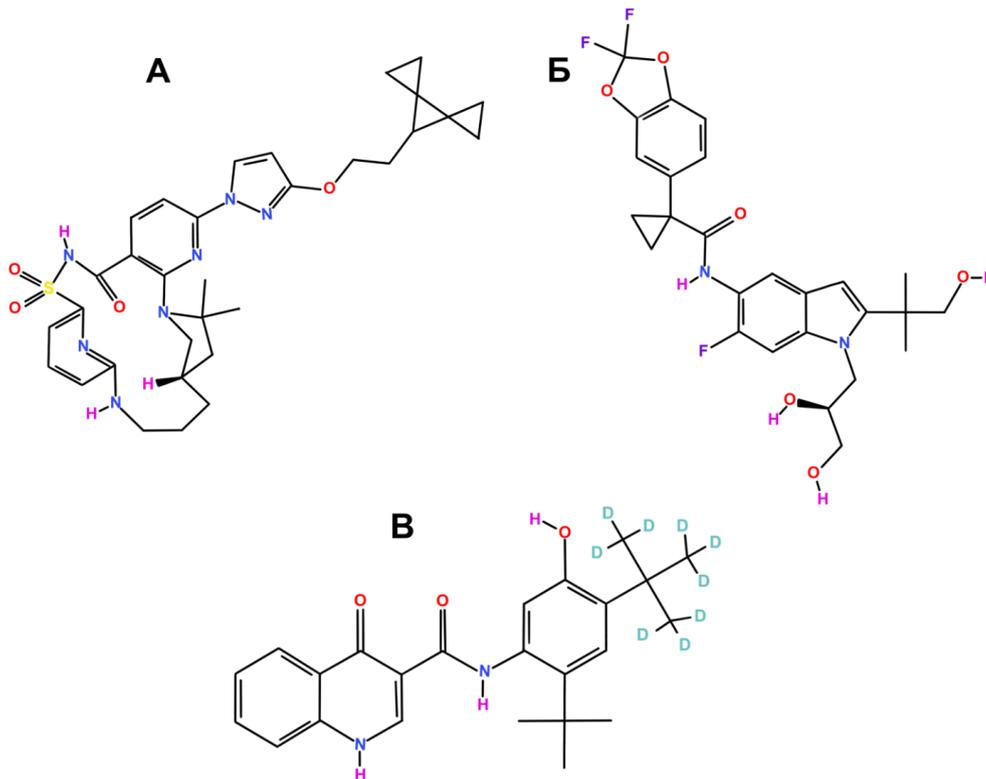


Рисунок 15 – Структурная формула ванзакафтора (А), тезакафтора (Б) и дейтивакафтора (В)

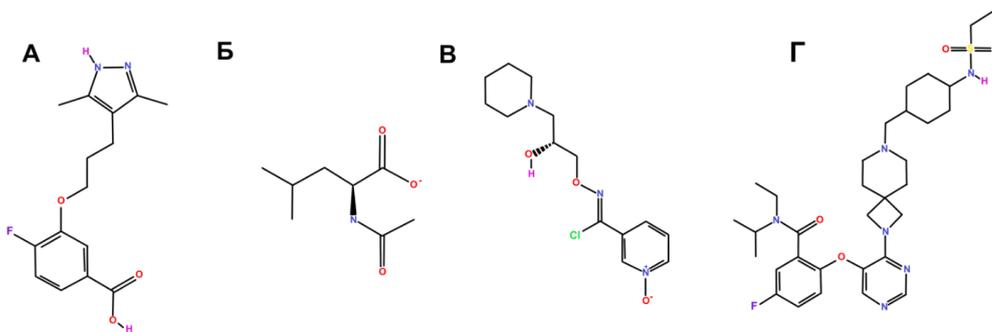


Рисунок 16 – Структурная формула акорамидиса (А), левацетиллейцина (Б), аримокломола (В) и ревумениба (Г)

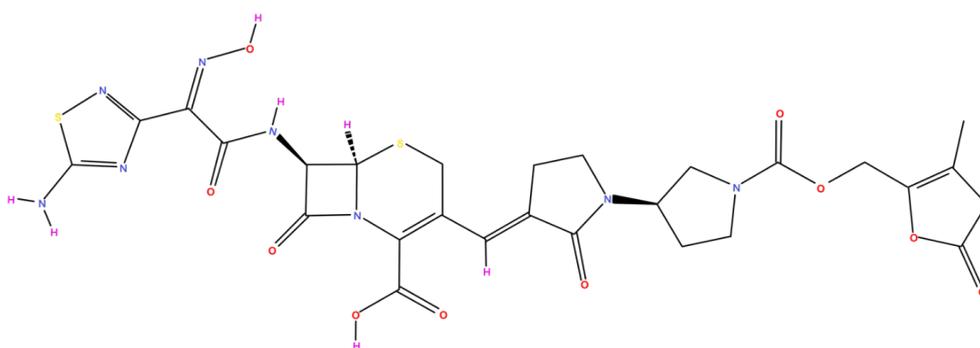


Рисунок 17 – Структурная формула цефтобипрола медокарила

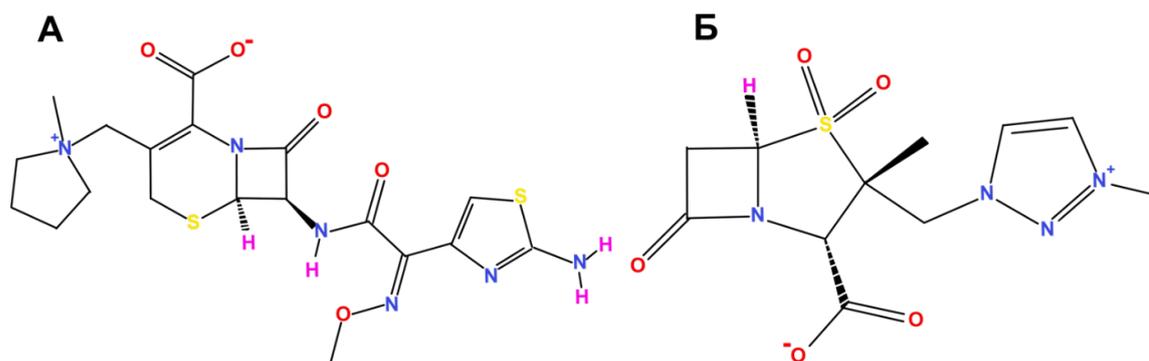


Рисунок 18 – Структурные формулы цефепима (А) и энметазобактама (Б)

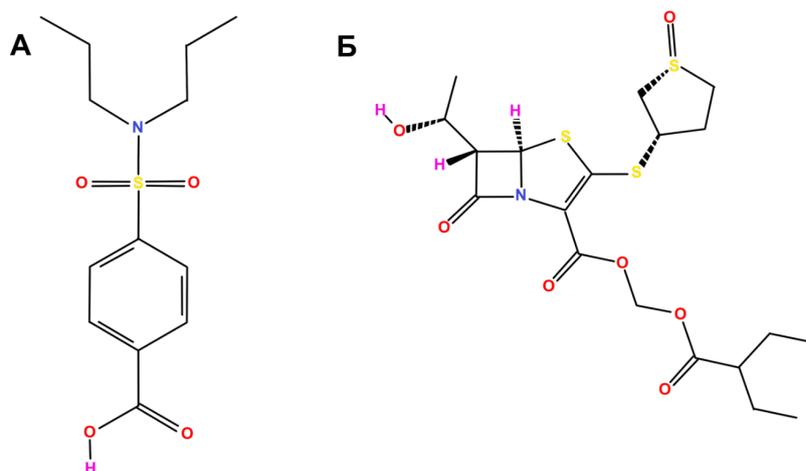


Рисунок 19 – Структурные формулы пробенцида (А) и сулопенема этадроксила (Б)

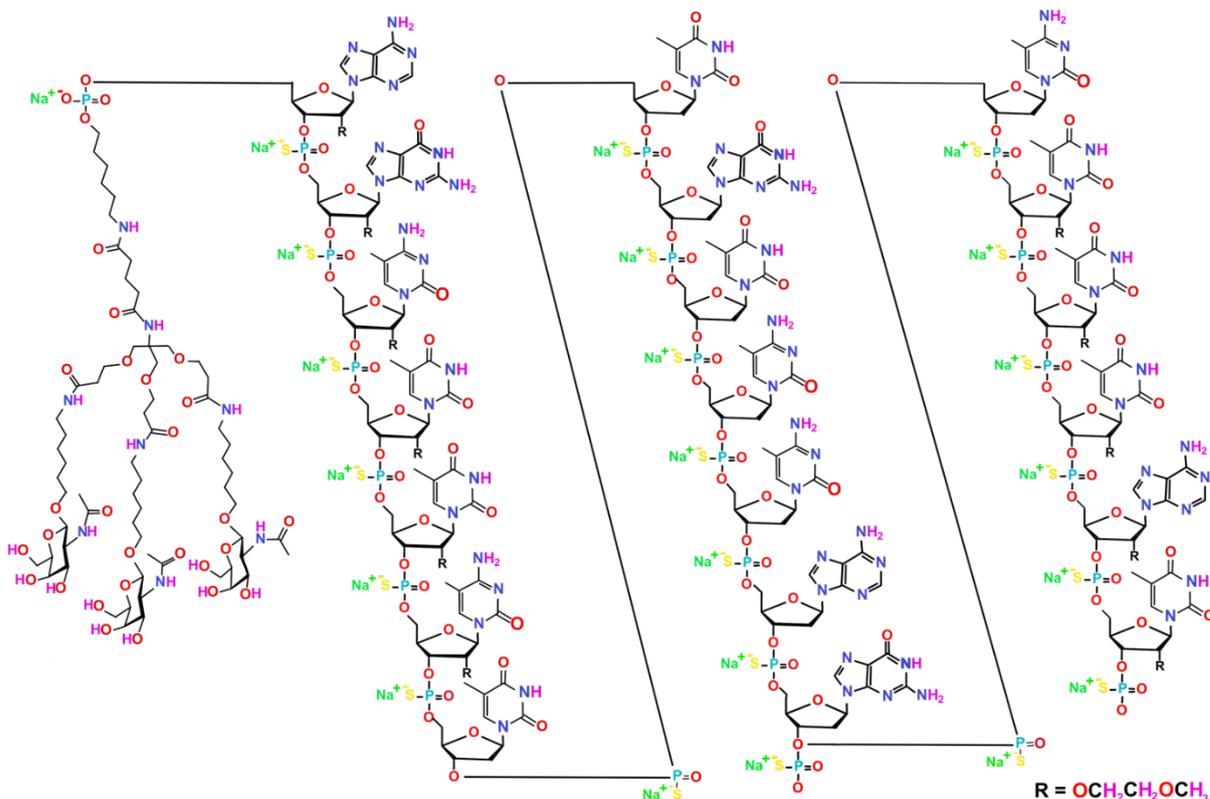


Рисунок 20 – Структурная формула олезарсена

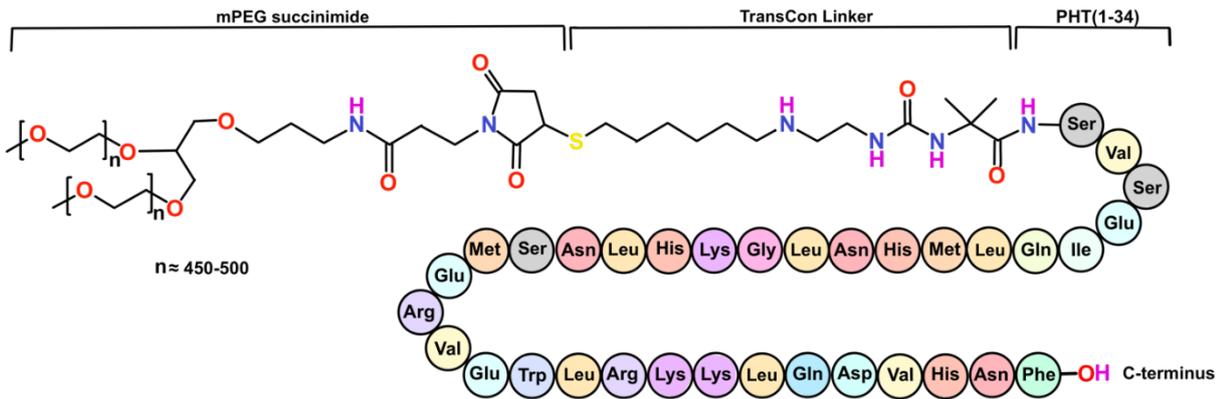


Рисунок 21 – Структура палопегтерипаратида

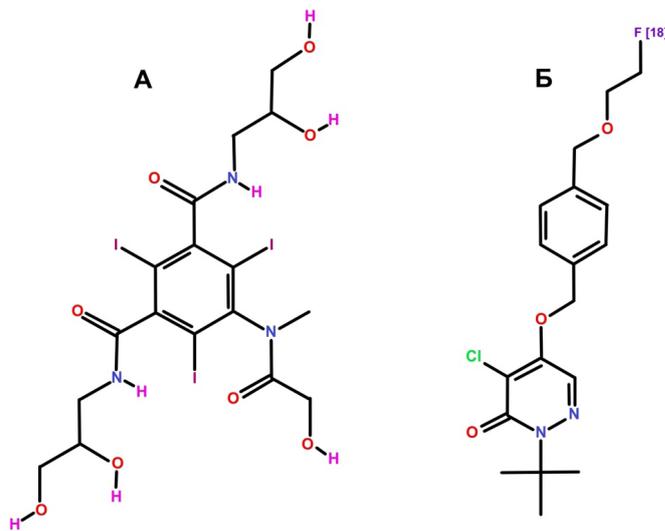


Рисунок 22 – Структурная формула имепрола (А) и флурпиридаза F18 (Б)

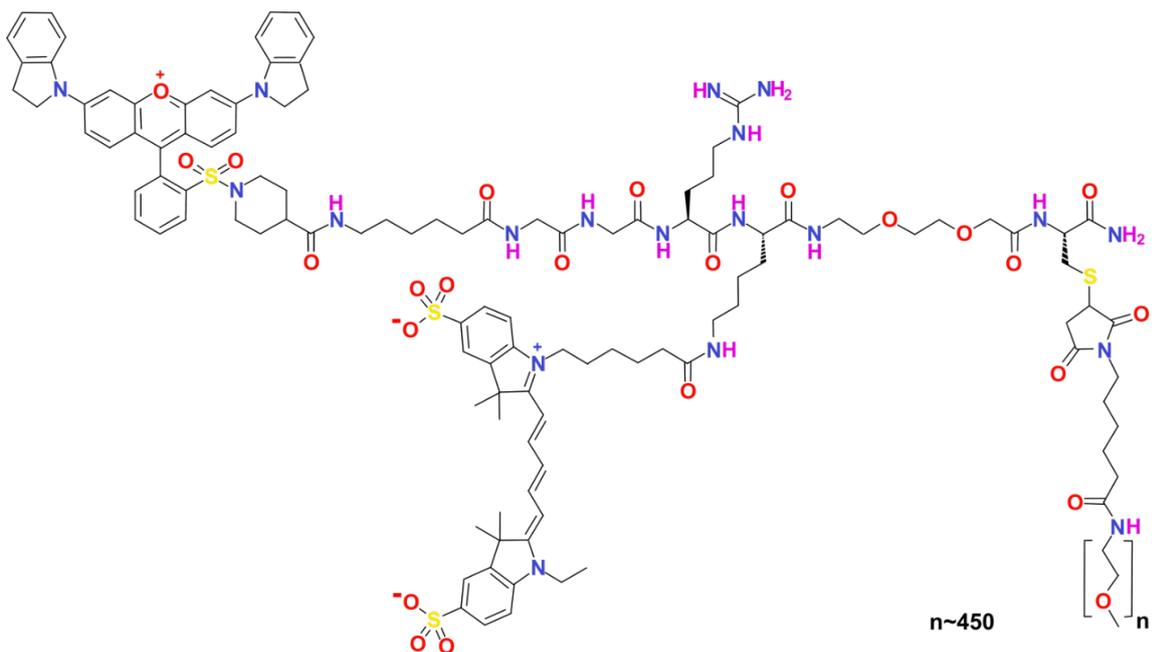


Рисунок 23 – Структурная формула пегулицанина ацетата

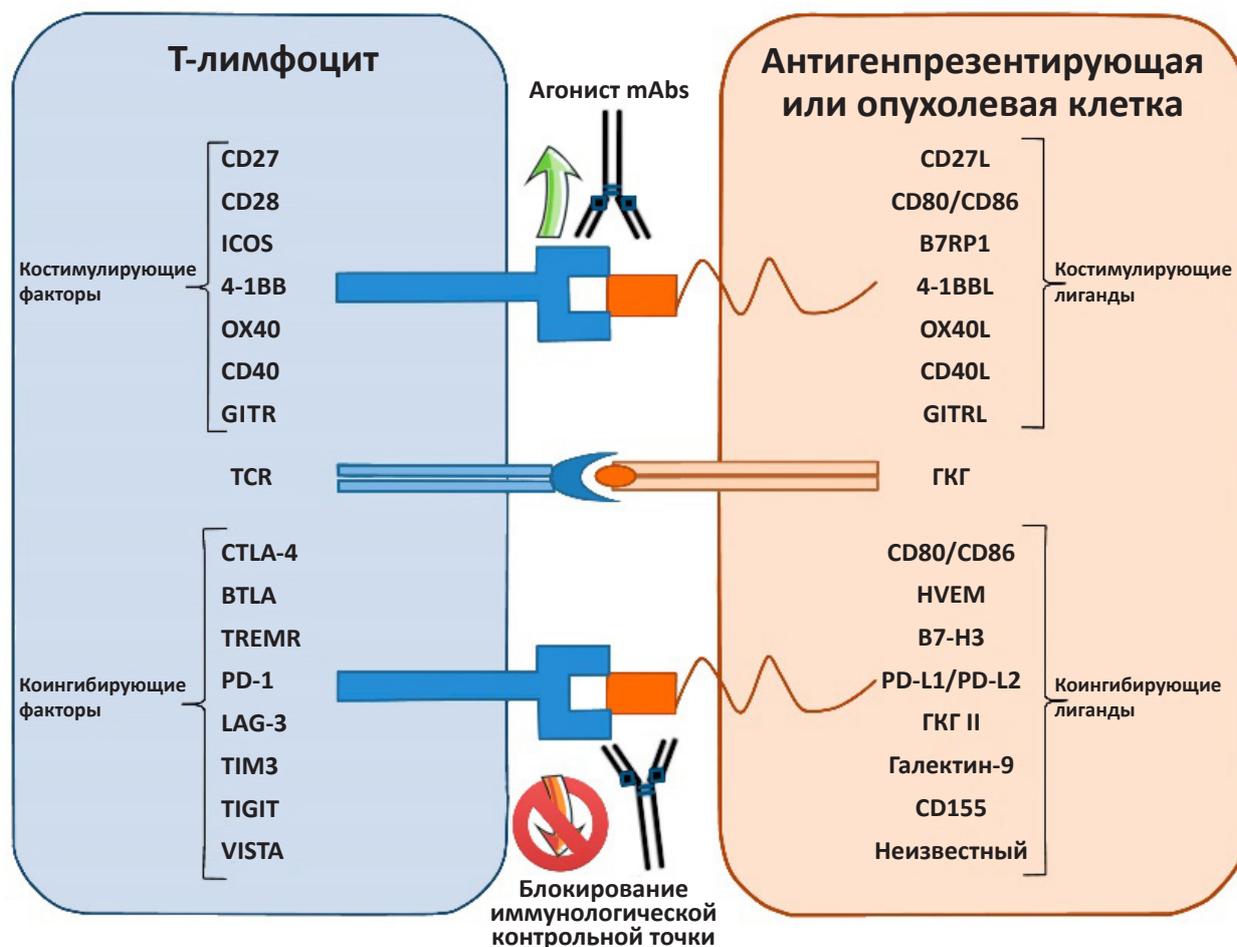


Рисунок 24 – Механизмы и факторы, вовлечённые в регулирование иммунологических контрольных точек

Примечание: mAbs — моноклональные антитела; CD — кластер дифференцировки; ICOS — индуцируемый костимулятор; 4-1BB — рецептор из надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, кластер дифференцировки 137; 4-1BBL — лиганд 4-1BB; OX40 — рецептор из надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли, кластер дифференцировки 134; OX40L — лиганд OX40; GITR — индуцируемый глюкокортикоидами рецептор из надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли; GITRL — лиганд GITR; TCR — T-клеточный рецептор; CTLA-4 — гликопротеин цитотоксических T-лимфоцитов; BTLA — B- и T-лимфоцитарный аттенуатор; TREM2 — триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках (кластер дифференцировки 354); PD-1 — рецептор программируемой клеточной гибели 1; PD-L1/PD-L2 — лиганды 1 и 2 рецептора программируемой клеточной гибели; LAG-3 — мембранный иммуноглобулин, продукт гена 3 активируемого лимфоцитами (кластер дифференцировки 223); TIM3 — T-клеточный иммуноглобулин и муцин-домен, содержащий-3; TIGIT — T-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и VISTA — V-доменный Ig-супрессор активации T-клеток; B7RP1 — белок RP1 семейства B7; HVEM — медиатор проникновения вируса герпеса; B7-H3 — белок H3 семейства B7 (кластер дифференцировки 276); ГКГ — главный комплекс гистосовместимости.

Иммунные контрольные точки играют ключевую роль в активации T-клеток и определяют эффекты, возникающие при действии различных лигандов на T-клеточный рецептор (TCR). Блокирование иммунологических контрольных точек CTLA-4 и PD-1 уже стало одним из самых успешных методов иммунотерапии рака. Перспективными прикладными точками являются белки семейства B7 [14] — B7-H3 [15, 16], B7S1 [17, 18] и VISTA [19, 20].

B7-H3 может оказывать как ингибирующее, так и активирующее воздействие на T-клетки. Исследования показывают, что его экспрессия может способствовать регрессии опухолей и увеличивать иммуногенность опухолей, способствуя развитию специфических CD8+ цитотоксических

T-клеток. У людей с дефицитом B7-H3 отмечалось увеличение размеров опухолей [21, 22]. Роль B7-H3 является спорной, так как в некоторых случаях он может действовать как ингибитор T-клеточного ответа, в зависимости от выражения изоформ и паттерна фукозилирования молекулы на клетках. B7-H3 также влияет на миграцию и ингибирование клеточной инвазии опухолевых клеток, что, предположительно, является одним из механизмов его действия в клетках рака поджелудочной железы и других типов рака. Таким образом B7-H3 для одних иммунобиологических каскадов может выступать активатором, а для других — ингибитором. Этот белок является перспективным для изучения его лигандов для иммунотерапии [14].

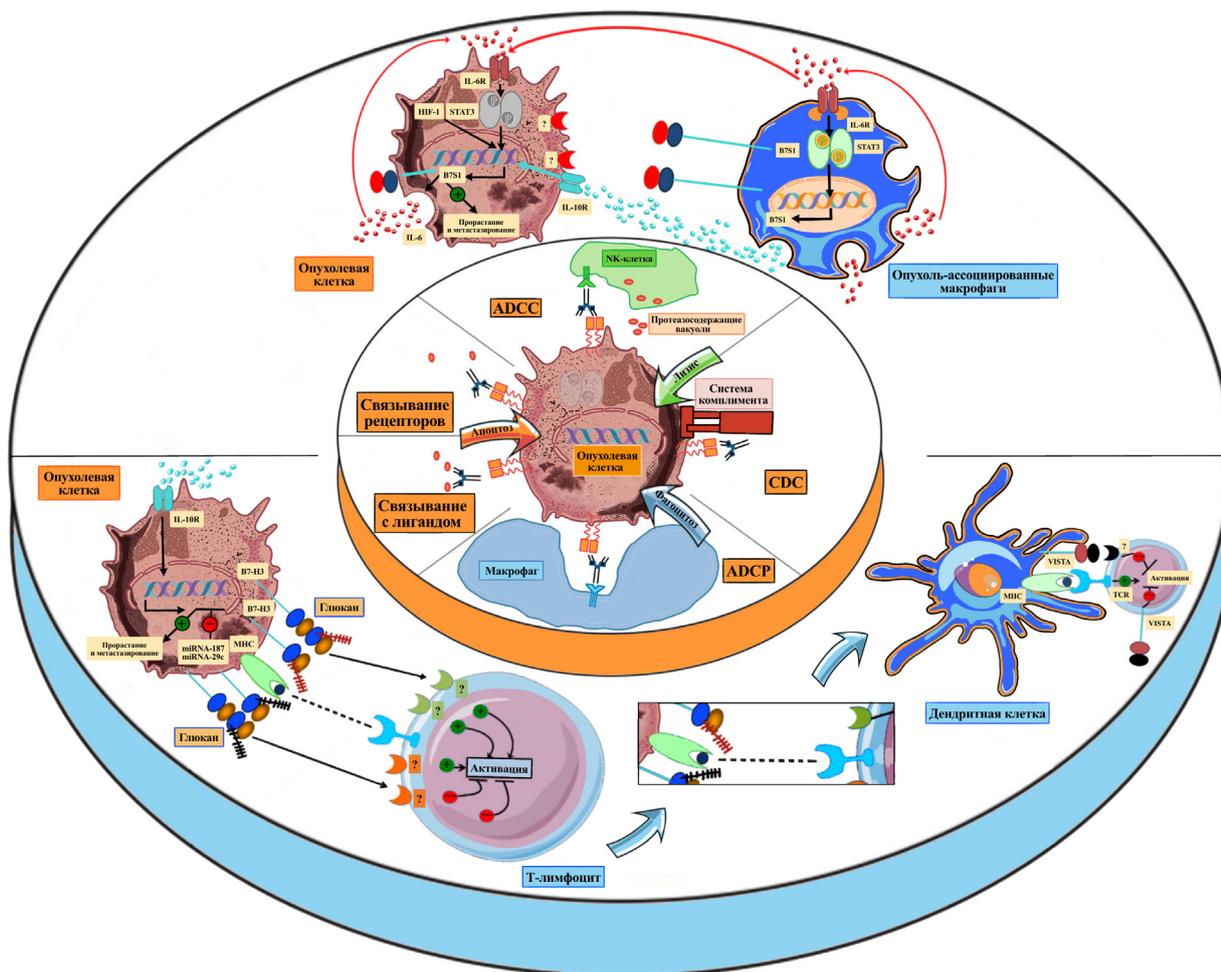


Рисунок 25 – Некоторые механизмы, вовлечённые в противоопухолевое действие mAb

Примечание: символом «?» обозначены неуставленные факторы процесса; IL-6 — интерлейкин 6; IL-6R — рецептор к интерлейкину 6; IL-10R — рецептор к интерлейкину 10; HIF-1 — фактор, индуцируемый гипоксией 1; STAT3 — сигнальный белок и активатор транскрипции 3; B7S1 — белок S1 семейства B7 (интегральный белок антиген-презентирующих клеток, передающий костимулирующий сигнал Т-клеткам); ADCC — антителозависимая клеточная цитотоксичность; NK-клетка — натуральный киллер; CDC — цитотоксичность, опосредованная системой комплимента; ADCP — антителозависимый фагоцитоз; B7-Н3 — белок Н3 семейства B7 (кластер дифференцировки 276); MHC — главный комплекс гистосовместимости; miRNA-187 — продукт микроРНК 187; miRNA-29с — продукт микроРНК 29с; TCR — Т-клеточный рецептор; VISTA — V-доменный Ig-супрессор активации Т-клеток.

B7S1 признан негативным регулятором Т-клеточных ответов, поскольку его связывание с рецепторами на Т-клетках приводит к угнетению их пролиферации, секреции цитокинов и развитию эффекторных функций. B7S1 способствует защите опухолевых клеток от противоопухолевого иммунного ответа. Трансформация Т-клеток под действием B7S1 привела к их задержке в клеточном цикле и увеличению уровня апоптоза. B7S1 может поддерживать опухолевый рост, способствуя иммуносупрессии в микроокружении опухоли. Связывание B7S1 с рецепторами нарушает фосфорилирование ключевых киназ, таких как ERK и AKT, что, в свою очередь, уменьшает пролиферацию Т-клеток и секрецию IL-2. B7S1 может облегчать метастазирование раковых клеток, позволяя им избегать иммунного ответа [14].

VISTA функционирует как негативный регулятор активации Т-клеток. Она подавляет раннюю активацию Т-клеток, предотвращая их пролиферацию и секрецию цитокинов, таких как интерферон (IFN) γ и TNF- α . Таким образом B7S1 и VISTA являются коингибиторами, подавляющими активацию Т-клеток на разных этапах этого процесса. VISTA имеет установленную роль в удерживании Т-клеток в состоянии толерантности, через механизмы, направленные на ослабление активности Т-клеток при взаимодействии с APC [14].

Основным рецептором Т-лимфоцитов является молекула CD28, которая присутствует на всех необученных Т-лейкоцитах. Лигандами для CD28 на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК) служат молекулы B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86). Взаимодействие CD28 с этими лигандами приводит

к активации ферментов фосфолипазы C, Akt и Vav, что усиливает большинство эффектов, вызванных стимуляцией TCR. Эти процессы возможны только при одновременном поступлении двух сигналов. Рецепторы семейства TNF (OX40, 4-1BB, CD30 и CD27) являются основными ко-стимулирующими рецепторами В-лимфоцитов и активируют Akt и NFκB. Кроме того, стимуляция может происходить при непосредственном взаимодействии патогена с рецепторами опознавания паттерна, такими как Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR). В настоящее время концепция ко-стимуляции подвергается пересмотру и расширению в связи с открытием новых ко-стимулирующих рецепторов, которые реализуют свои функции через различные механизмы. Было продемонстрировано, что ко-стимуляция, например, через рецептор GITR, не только способствует усилению TCR-сигналинга, но и участвует в определении направления дифференцировки Т-клеток [23]. Ингибиторы ко-стимулирующих рецепторов могут стать основой для разработки новых безопасных и эффективных методов лечения патологии «трансплантат против хозяина» [24].

Гибридные белки

Гибридные белки (fusion proteins) — это молекулы, которые образуются в результате объединения двух или более генов, которые изначально находятся в разных участках генома [25]. Это слияние приводит к образованию нового белка, который может обладать уникальными свойствами, отличными от исходных белков. Гибридные белки участвуют в ряде биологических процессов, таких как трансляция генетической информации и клеточные сигнальные пути [26].

Процесс объединения может происходить через различные механизмы, включая ошибки при репликации ДНК, перекомбинацию генов или хромосомные транслокации [27]. Часто такие изменения могут быть связаны с развитием заболеваний, в том числе рака.

Гибридные белки считаются важным маркером малигнизации, так как они возникают вследствие генетических изменений, что может являться причиной неконтролируемого роста клеток. Примеры включают трансформацию клеток в раковые через активацию онкогенов, таких как *BCR-ABL1*, который является гибридным белком, обнаружение которого характерно для хронического миелолейкоза [28].

Слияние генов может привести к экспрессии белков с повышенной ферментативной активностью или белков, которые регулируют ключевые клеточные процессы, такие как клеточный цикл, апоптоз или сигнальные пути, приводя к бесконтрольному делению клеток и развитию опухоли [29].

В настоящее время известно, что гибридные белки могут быть как результатом случайных

мутаций. Обнаружение гибридных белков в клетках опухолей в редких случаях используют как маркер для мониторинга течения заболевания и персонализации лечения. Гибридные белки могут быть мишенями для таргетной терапии, как, например, ингибиторы тирозинкиназ — для лечения хронического миелолейкоза [30, 31].

Моноклональные антитела и механизмы их действия

Среди 16 зарегистрированных биопрепаратов, 12 — иммунотерапевтические. Таким образом среди зарегистрированных в FDA ЛП за 2024 год 24% — mAb. В 2023 году было зарегистрировано 12 антител и 1 ЛП конъюгата антитела и белка.

Наиболее часто используемая в терапии с помощью mAb группа — IgG, поскольку этот класс антител взаимодействует со связанным с ними типом FcR, FcγR, обнаруженным на NK, а также нейтрофилах, моноцитах, дендритных клетках и эозинофилах для соучастия в выполнении специализированных функций, таких как антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC) и комплемент-зависимая цитотоксичность (CDC). Класс IgG можно разделить на группы в зависимости от способности Fc-области выполнять эти функции. IgG1 и IgG3 способны вызывать ADCC и CDC, в то время как IgG2 и IgG4 — наоборот, не могут [32]. IgG1 — наиболее актуальный подкласс mAb антител, применяемых в иммунотерапии онкологических заболеваний [33].

Ранее механизм действия mAb с противоопухолевыми эффектами обосновывали за счет действия на рецептор или другую молекулу, экспрессируемую на поверхности опухолевой клетки. За последние несколько лет выяснили, что действие mAb является многофакторным — большая роль теперь отводится их регуляторным свойствам. В последнее время наиболее успешные стратегии на основе mAb отошли от воздействия на опухолевые антигены и сосредоточились на взаимодействии с иммунными клетками с целью усиления их противоопухолевого потенциала. Одним из первых подходов к стимулированию противоопухолевого иммунитета с помощью mAb стала разработка биспецифических активаторов Т-клеток (Bi-specific T-cell engager, BiTE), которые одновременно нацелены на опухолевый антиген, например CD19, и активирующий рецептор CD3 на Т-клетках. BiTE сочетают прямое воздействие на опухолевые клетки с привлечением цитотоксических Т-клеток в TME опухоли и приводят к регрессии опухоли даже при введении в дозах на три порядка меньших, чем у родительского mAb в отдельности. Одним из первых подходов к стимулированию противоопухолевого иммунитета с помощью mAb стала разработка биспецифических антител BiTE, которые одновременно нацелены на опухолевый антиген, например CD19, и активирующий

рецептор CD3 на Т-клетках. ВiTE сочетают прямое воздействие на опухолевые клетки с привлечением цитотоксических Т-клеток в TME опухоли и приводят к регрессии опухоли даже при введении в дозах существенно меньших, чем у родительских mAb в отдельности [34].

Целевые mAb связываясь с антигенами, уникальными для опухолевых клеток или экспрессирующими антигены избыточно, могут вызывать гибель опухолевых клеток с помощью различных механизмов. Основным прямым механизмом, с помощью которого многие антитела вызывают гибель опухолевых клеток, является блокирование сигнала от рецепторов факторов роста (Рис. 25). Сигнализация, способствующая росту и выживанию опухоли, нарушается, когда mAb связываются с рецепторами факторов роста-мишеней и изменяют их состояние активации или блокируют связывание лиганда. Например, экспрессия EGFR повышена при многих видах рака, а передача сигнала через EGFR приводит к пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток. KG анти-EGFR mAb вызывают апоптоз в опухолевых клетках, блокируя связывание лиганда и димеризацию рецептора [34, 36].

ADCC — иммунный механизм, который повышает специфичность иммунитета в отношении раковых и инфицированных клеток и способность уничтожать их. ADCC — иммунный ответ, опосредованный, в первую очередь, NK, которые являются одним из видов лимфоцитов. ADCC играет ключевую роль в иммунотерапии рака при использовании mAb. ADCC развивается при участии большого количества эффекторов, в первую очередь, — при участии NK-клеток. Тем не менее, механизм, по которому она развивается, затрагивает и другие клетки миелоидного ряда — моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и дендритные клетки [37].

Антитела действуют как мосты, связывая антигены на поверхности опухолевых клеток через их Fab-части и эффекторные клетки через Fc-фрагменты. Для осуществления ADCC эффекторные клетки должны экспрессировать Fc-рецепторы (FcR), которые связываются с антителами. Основным классом FcR, связанным с ADCC, является FcγR, который включает активирующие рецепторы, такие как FcγRI (CD64), FcγRIIA (CD32A) и FcγRIIIA (CD16A), а также ингибирующий FcγRIIB (CD32B). Эффекторные клетки вызывают смерть целевых клеток через высвобождение цитотоксических гранул, сигналы Fas и иницирование реактивных форм кислорода. Эффективность многих целевых mAb в клинической практике в значительной степени зависит от ADCC. Некоторые механизмы устойчивости к терапии могут быть связаны с истощением NK-клеток и их сниженной цитотоксической активностью [37].

Большинство таргетных mAb способны активировать систему комплемента. Например,

эффективность ритуксимаба *in vivo* частично зависит от CDC. В доклинической модели противоопухолевые эффекты ритуксимаба исследовали у животных с нокаутом гена компонента каскада комплемента *C1q*. У таких животных выявили полное отсутствие эффективности исследуемого ЛП [38]. Важность CDC в терапии mAb дополнительно подтверждается тем фактом, что генетические полиморфизмы в гене *C1qA* коррелируют с клиническим ответом на ритуксимаб у пациентов с фолликулярной лимфомой [39].

Исследования ADCP весьма ограничены, однако есть некоторые свидетельства того, что ADCP играет важную роль в уничтожении циркулирующих опухолевых клеток после терапии mAb [40].

Каждый класс антител имеет соответствующий класс FcR, например, FcγR, который связывает IgG, и FcαR, который связывает IgA. FcγR является наиболее значимым классом для ADCC опухолевых клеток и включает в себя как активирующие FcγRI (CD64), FcγRIIA (CD32A), FcγRIIIA (CD16A), так и ингибирующие FcγRIIB (CD32B) рецепторы [41]. В дополнительных исследованиях по выяснению механизма действия с использованием аналогичных моделей мышей было подтверждено, что экспрессия FcγR иммунными эффекторными клетками необходима для того, чтобы опухоли отвечали на терапию mAb [42]. Когда активирующий FcγR на эффекторной клетке связывает Fc-область рецептора антитела, происходит распространение сигнала вниз по течению. NK-клетки являются основным типом эффекторных клеток, которые опосредуют ADCC; однако другие клетки миелоидного ряда, такие как моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и дендритные клетки, также способны к этому [43].

Хотя многие mAb способны оказывать эффекты по нескольким из вышеперечисленных механизмов, ведутся споры о том, какие из них важны *in vivo*. Известно, что многие из первых mAb ЛП опосредуют ADCC опухолевых клеток *in vitro*, но вопрос о том, насколько ADCC важна для их терапевтической эффективности, первоначально был мало изучен. Используя мышинные модели, R.A. Clynes и соавт., первыми продемонстрировали, что ADCC — ключевой механизм действия, опосредующий активность трастузумаба и ритуксимаба *in vivo* [44]. ADCC является основным терапевтическим механизмом ритуксимаба при неходжкинской лимфоме и анти-CD38 антител при множественной миеломе [45, 46].

Функциональность антител в отношении ADCC может быть повышена путем изменения Fc-части mAb для увеличения их аффинности связывания с активирующим FcγRIIIA посредством сайт-направленного мутагенеза, изменения гликозилирования Fc-домена и/или удаления фукозилирования Fc-домена [47–50].

Ритуксимаб — первое антитело, препарат которого был одобрен для лечения рака — является mAb к CD20 [51]. CD20 — мембранный белок В-лимфоцитов, повышенная экспрессия которого

является характерным явлением для В-клеточных лимфом. С момента регистрации ритуксимаба, усилилась разработка противоопухолевых mAb, направленных на мембранные белки клеток иммунитета, повышение экспрессии которых специфично и зависит от вида рака. Сегодня mAb, направленные на такие мишени, как EGFR и HER2, широко используются в клинике для лечения колоректального рака и рака молочной железы соответственно [52, 53].

Микроокружение опухоли содержит множество факторов, которые, как известно, подавляют противоопухолевый иммунный ответ, способствуют росту опухолевых клеток и препятствуют ангиогенезу опухолей. Таргетинг этих важнейших проопухолевых процессов в ТМЕ опухоли доказал свою клиническую эффективность. Исторически наиболее актуальной мишенью был VEGF, который в избытке присутствует в ТМЕ многих солидных опухолей и связывается со своим рецептором VEGFR, расположенным на эндотелии сосудов, прилегающих к опухоли, стимулируя ангиогенез. Ингибитор макрофагов, ассоциированных с опухолью, — бевацизумаб — направлен на VEGF и блокирует связывание VEGF с рецептором, одобрен для лечения многих видов рака [54].

В настоящее время существует множество других способов применения mAb в терапии рака, включая конъюгаты «антитело–лекарство», таргетные противоопухолевые соединения в микроокружении, BiTEs и ингибиторы иммунологических контрольных точек. Возможно комбинирование антител с эффекторами, например, цитотоксическими веществами или радиофармпрепаратами. Иммунные контрольные точки — это пути и сеть их рецепторов, которые отвечают за гомеостаз иммунной системы, аутопереносимости, а также модулируют иммунные реакции для ограничения сопутствующего повреждения тканей [55]. Такие представители суперсемейства иммуноглобулинов, как ген активации лимфоцитов 3 (LAG3), T-клеточный иммуноглобулин и домен 3 муцина (T-cell immunoglobulin and mucin domain 3, TIM3), T-клеточный рецептор с доменами Ig и ITIM (T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT) и V-домен Ig супрессора активации T-клеток (V-domain Ig suppressor of T-cell activation, VISTA), изучаются в качестве потенциальных терапевтических мишеней иммунологических контрольных точек [14, 56].

Тенденции в регистрации

В 2024 году CDER зарегистрировал 26 (52%) ЛП для лечения орфанных заболеваний (не все эти ЛП содержат орфанное заболевание в качестве показания). Среди заболеваний, которые являются показанием для применения зарегистрированных ЛП, являются: болезнь Ниманна-Пика типа С, миодистрофия Дюшенна, первичный билиарный холангит, семейная хиломикронемия, классическая врождённая гиперплазия надпочечников. Также

зарегистрированы препараты для лечения редких видов рака: ранее леченая, неоперабельная или метастазирующая опухоль желчного протока положительной по мутации HER2 (IHC 3+); диффузные формы астроцитомы или олигодендроглиомы 2 степени; местнораспространённая нерезектабельная или метастатическая HER2-отрицательная CLDN18.2-положительная аденокарцинома желудка или гастроэзофагеального перехода.

Определение препарата к категории терапии прорыва включает все характеристики программы ускоренной разработки (Fast Track) и предполагает методическое сопровождение FDA в процессе разработки ЛП. Среди 50 зарегистрированных ЛП, 24 (48%) являются первыми в классе, а 18 из 50 новых ЛП (36%) обозначены в качестве терапии прорыва. Описанные данные представлены в таблице 4.

Лекарственные препараты с новыми показаниями к применению

Представленный список ЛП не входит в перечень зарегистрированных впервые. Тем не менее следует отметить, что добавление нового показания — актуальная стратегия регистрации.

Алектиниб (Alecensa) в капсулах был впервые одобрен в 2015 году для лечения ALK-позитивного метастатического НМРЛ у взрослых с прогрессией после применения кризотиниба или с его непереносимостью. В 2024 году Alecensa был одобрен в качестве адъювантной терапии (вспомогательного лечения после основного) у взрослых после резекции опухоли при ALK-НМРЛ. ALK-НМРЛ вызван генным слиянием (соединением двух генов), которое приводит к образованию аномального ALK-белка, вызывающего рост и распространение раковых клеток в лёгких¹¹³.

Белимумаб (Benlysta) для внутривенного введения был первоначально одобрен в 2019 году для лечения детей в возрасте от 5 лет и старше с активной, аутоантитело-положительной системной красной волчанкой, получающих стандартную терапию. В 2024 году Benlysta был одобрен в форме шприц-ручки для подкожного введения детям от 5 лет и старше, что позволяет им получать лечение на дому¹¹⁴.

Даратумумаб+гиалуронидаза-fihj (Darzalex Faspro) для подкожного введения первоначально был одобрен в 2020 году для лечения множественной миеломы. В 2024 году CDER одобрил Darzalex Faspro в комбинации с бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном для индукционной и консолидационной терапии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами на аутологичную трансплантацию стволовых клеток¹¹⁵.

¹¹³ Drugs.com. Alecensa. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/alecensa.html>

¹¹⁴ Drugs.com. Benlysta. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/benlysta.html>

¹¹⁵ Drugs.com. Darzalex Faspro. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/darzalex-faspro.html>

Таблица 4 – Тенденции в регистрации лекарственных препаратов FDA

Препарат	Новая регистрация	Новое показание	Препараты для лечения редких заболеваний	Первый в классе	Прорывные
Alhemo	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Alyftrek	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Anktiva	Да	Нет	Нет	Да	Да
Aqneursa	Да	Нет	Да	Да	Нет
Attruby	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Bizengri	Да	Нет	Да	Да	Да
Cobenfy	Да	Нет	Нет	Да	Нет
Crenessity	Да	Нет	Да	Да	Да
Duvyzat	Да	Нет	Да	Да	Нет
Ebglyss	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Ensacove	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Exblifep	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Flycado	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Гыпавзи	Да	Нет	Да	Да	Нет
Imdelltra	Да	Нет	Да	Да	Да
Iomervu	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Iqirvo	Да	Нет	Да	Да	Да
Itovebi	Да	Нет	Нет	Нет	Да
Kisunla	Да	Нет	Нет	Нет	Да
Lazcluze	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Leqselvi	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Letybo	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Livdelzi	Да	Нет	Да	Нет	Да
Lumisight	Да	Нет	Нет	Да	Нет
Miplyffa	Да	Нет	Да	Да	Да
Nemluvio	Да	Нет	Нет	Да	Да
Niktimvo	Да	Нет	Да	Да	Нет
Ohtuvayre	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Ojemda	Да	Нет	Да	Нет	Да
Orlynvah	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Piasky	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Rapiblyk	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Revuforj	Да	Нет	Да	Да	Да
Rezdiffra	Да	Нет	Нет	Да	Да
Rytelo	Да	Нет	Да	Да	
Sofdra	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Tevimbra	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Tryngolza	Да	Нет	Да	Да	Да
Tryvio	Да	Нет	Нет	Да	
Unloxcyt	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Vafseo	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Voranigo	Да	Нет	Да	Нет	Да
Voydeya	Да	Нет	Да	Да	Да
Vyloy	Да	Нет	Да	Да	Нет
Winrevair	Да	Нет	Да	Да	Да
Xolremdi	Да	Нет	Да	Да	Нет
Yorvipath	Да	Нет	Да	Нет	Нет
Zelsuvmi	Да	Нет	Нет	Да	Нет
Zevtera	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Ziihera	Да	Нет	Да	Да	Да
Alecensa	Нет	Да	Да	Нет	Нет
Benlysta	Нет	Да	Нет	Да	Нет
Darzalex Faspro	Нет	Да	Да	Да	Да
Enhertu	Нет	Да	Да	Да	Да
Epkinly	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Fabhalta	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Imfinzi	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Livmarli	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Otezla	Нет	Да	Нет	Да	Нет
Rybrevant	Нет	Да	Да	Да	Да
Wegovy	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Xolair	Нет	Да	Нет	Да	Нет
Zepbound	Нет	Да	Нет	Нет	Нет

Фам-трастузумаб дерукстека-нхки (Enhertu) для внутривенного введения был впервые одобрен в 2019 году для лечения неоперабельного или метастатического HER2-позитивного рака молочной железы. В 2024 году CDER одобрил Enhertu для лечения взрослых с неоперабельными или метастатическими HER2-позитивными (IHC 3+) солидными опухолями. Лечение препаратом Enhertu направлен на пациентов, получивших системное лечение и не имеющих удовлетворительных альтернативных вариантов терапии. HER2-позитивные солидные опухоли характеризуются высоким уровнем HER2-белка¹¹⁶.

Эпкоритамаб-бисп (Epkincy) для подкожного введения был изначально одобрен в 2023 году для лечения рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомы. В 2024 году CDER одобрил Epkincy для лечения взрослых с рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфомой после двух и более линий системной терапии¹¹⁷.

Иптакопан (Fabhalta) в капсулах был впервые одобрен в 2023 году для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии. В 2024 году CDER одобрил Fabhalta для снижения протеинурии (белка в моче) у взрослых с первичным иммуноглобулин А (IgA) нефритом с риском быстрого прогрессирования заболевания¹¹⁸.

Дурвалумаб (Imfinzi) для внутривенного введения был изначально одобрен в 2017 году для лечения местнораспространённого или метастатического уротелиального рака. В 2024 году CDER одобрил Imfinzi для лечения пациентов с резектабельным НМРЛ без известных мутаций рецептора эпидермального фактора роста или перестроек анапластической лимфомной киназы (ALK)¹¹⁹.

Мараликсбат (Livmarli) в виде орального раствора был впервые одобрен в 2021 году для лечения холестатического зуда у пациентов с синдромом Алажилля. В 2024 году CDER одобрил Livmarli для лечения прогрессирующего семейного внутрипечёночного холестаза — редкого генетического расстройства, препятствующего нормальной секреции желчи печенью, что приводит к заболеванию печени и впоследствии к печеночной недостаточности¹²⁰.

Апремиласт (Otezla) в таблетках изначально был одобрен в 2014 году для лечения активного псориатического артрита. В 2024 году CDER одобрил

Otezla для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых¹²¹.

Амивантамаб-vmjw (Rybrevant) раствор для внутривенного введения был впервые одобрен в 2021 году. В 2024 году CDER одобрил Rybrevant в качестве терапии первой линии для взрослых с местнораспространённым или метастатическим НМРЛ с инсерционными мутациями EGFR в экзоне 20, выявленными с помощью одобренных FDA тестов (Guardant360 CDx, Oncomine Dx Target Test). Инсерционные мутации EGFR в экзоне 20 могут вызывать неконтролируемый рост клеток и являются биомаркером рака лёгких¹²².

Семаглутид (Wegovy) раствор для подкожного введения был изначально одобрен в 2021 году. В 2024 году CDER одобрил Wegovy для снижения риска серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта) у взрослых с установленным сердечно-сосудистым заболеванием и ожирением или избыточной массой тела¹²³.

Омализумаб (Xolair) раствор для подкожного введения был изначально одобрен в 2003 году для лечения взрослых и подростков (12 лет и старше) с астмой средней и тяжёлой степени персистирующего течения. В 2024 году CDER одобрил Xolair для лечения IgE-опосредованной пищевой аллергии у взрослых и педиатрических пациентов в возрасте 1 года и старше для снижения аллергических реакций (тип I), включая анафилаксию, которые могут возникнуть при случайном воздействии одного или нескольких продуктов питания (применяется в сочетании с избеганием аллергенов)¹²⁴.

Тирзепатид (Zepbound) для подкожного введения был впервые одобрен в 2023 году для лечения диабета 2 типа и снижения массы тела. В 2024 году CDER одобрил Zepbound для лечения обструктивного апноэ сна¹²⁵.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной работе мы постарались охарактеризовать последние достижения и тенденции, которые можно наблюдать на мировом фармацевтическом рынке. Можно обозначить общие закономерности, такие как продолжающийся тренд на разработку лигандов к рецепторам (большинство ЛП относятся к этой группе) и стремление к разработке биопрепаратов, группа

¹¹⁶ Drugs.com. Enhertu. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/enhertu.html>

¹¹⁷ Drugs.com. Epkincy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/epkinly.html>

¹¹⁸ Drugs.com. Fabhalta. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/fabhalta.html>

¹¹⁹ Drugs.com. Imfinzi. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/imfinzi.html>

¹²⁰ Drugs.com. Livmarli. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/livmarli.html>

¹²¹ Drugs.com. Otezla. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/otezla.html>

¹²² Drugs.com. Rybrevant. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/rybrevant.html>

¹²³ Drugs.com. Wegovy. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/wegovy.html>

¹²⁴ Drugs.com. Xolair. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/xolair.html>

¹²⁵ Drugs.com. Zepbound. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/zepbound.html>

которых с каждым годом становится все более масштабной и гетерогенной, а также препаратов для лечения редких заболеваний. Это не только позволяет проводить терапию пациентам, но и дает стремительное развитие, придает импульс (финансовый, маркетинговый, популяционный и др.) области знаний и технологий, ресурсов, на изучение которых раньше не было или значимость которых не считалась заслуживающей внимания. ЛП из группы первых в классе или признанных прорывными технологиями также демонстрируют возрастающие возможности человека, а их наличие питает надежду на дальнейшее увеличение продолжительности жизни и её качества.

По результатам одобрений FDA в 2024 г. в фармацевтической отрасли заметен прогресс в разработке и регистрации инновационных ЛП, направленных на персонализацию медицины — развитие таргетных и биопрепаратов. Динамичное развитие отрасли биопрепаратов и, в частности, mAb, направленных на иммунотерапию онкологических заболеваний, отражает переход от химиотерапии к иммунотерапии. При этом использование mAb не ограничивается только этой прикладной точкой: mAb можно использовать для лечения гемофилии и болезни Альцгеймера. У наблюдаемой тенденции есть важное прикладное и фундаментальное значение. Прикладное значение состоит в необходимости разработки технологий и

подготовки кадров для создания ЛП, основанных на взаимодействии экзогенных (ксенобиотических) и эндогенных макромолекул — рецепторов, факторов, ферментов, ионных каналов и их лигандов. Фундаментальное значение роста доли биопрепаратов среди первых в классе состоит в необходимости комплексного изучения патологических механизмов широко распространённых и редких болезней, с упором на роль факторов белковой природы.

Отметим так же важную роль реперофилирования зарегистрированных ЛП. Несмотря на то, что в большинстве случаев изменения/добавления показаний, подобное не подразумевает принципиально нового использования, разработки новой лекарственной формы или выявления эффективности в отношении вида рака, ранее не являвшегося показанием, может принести пользу для практического здравоохранения. Изменение лекарственной формы, расширяющее возрастной диапазон пациентов, и включение новой формы рака в показания способствуют увеличению числа пациентов, для которых доступен ЛП, клиническая разработка которого завершена, а производство уже налажено. Более того, во многих случаях ЛП с новым показанием оказывается прорывной терапией, от чего не следует недооценивать реперофилирование известных ЛП как тактику разработки.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.В. Куркин — идея и планирование структуры работы, оформление графического материала, редактирование и утверждение финальной версии рукописи; Н.А. Осадченко, А.Р. Макарова, Д.А. Бакулин, О.В. Маринчева, Ю.В. Горбунова, Д.В. Юнина, К.Н. Корянова, В.И. Зверева — сбор материала и написание черновика рукописи; М.А. Джавахян, О.В. Шаталова, Е.И. Морковин, А.В. Стрыгин, Ю.А. Колосов — редактирование финальной версии рукописи; А.В. Заборовский, В.И. Петров, Р.В. Драй, И.Е. Макаренко, А.С. Шуваева — консультации по узкоспециализированным вопросам, утверждение финальной версии рукописи. 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 и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Taberna M., Gil Moncayo F., Jané-Salas E., Antonio M., Arribas L., Vilajosana E., Peralvez Torres E., Mesía R. The Multidisciplinary Team (MDT) Approach and Quality of Care // *Front Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 85. DOI: 10.3389/fonc.2020.00085
2. Lichtenberg F.R. The effect of pharmaceutical innovation on longevity: Evidence from the U.S. and 26 high-income countries // *Econ Hum Biol.* – 2022. – Vol. 46. – P. 101124. DOI: 10.1016/j.ehb.2022.101124
3. Duarte J.G., Duarte M.G., Piedade A.P., Mascarenhas-Melo F. Rethinking Pharmaceutical Industry with Quality by Design: Application in Research, Development, Manufacturing, and Quality Assurance // *AAPS J.* – 2025. – Vol. 27, No. 4. – P. 96. DOI: 10.1208/s12248-025-01079-w
4. Schutz S. Mergers, Prices, and Innovation: Lessons from the Pharmaceutical Industry // *SSRN.* – 2023. DOI: 10.2139/ssrn.4631188
5. Lionberger RA. FDA critical path initiatives: opportunities for generic drug development // *AAPS J.* 2008. – Vol. 10, No. 1. – P. 103–109. DOI: 10.1208/s12248-008-9010-2

6. Mengel E., Patterson M.C., Da Rioli R.M., Del Toro M., Deodato F., Gautschi M., Grunewald S., Grønberg S., Harmatz P., Héron B., Maier E.M., Roubertie A., Santra S., Tylki-Szymanska A., Day S., Andreasen A.K., Geist M.A., Havnsøe Torp Petersen N., Ingemann L., Hansen T., Blaettler T., Kirkegaard T., Í Dali C. Efficacy and safety of arimoclomol in Niemann-Pick disease type C: Results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, multinational phase 2/3 trial of a novel treatment // *J Inher Metab Dis.* – 2021. – Vol. 44, No. 6. – P. 1463–1480. DOI: 10.1002/jimd.12428
7. Armeth B. Tumor Microenvironment // *Medicina.* – 2019. – Vol. 56, No. 1. – P. 15. DOI: 10.3390/medicina56010015
8. Weber C.E., Kuo P.C. The tumor microenvironment // *Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 21, No. 3. – P. 172–177. DOI: 10.1016/j.suronc.2011.09.001
9. Bożyk A., Wojas-Krawczyk K., Krawczyk P., Milanowski J. Tumor Microenvironment-A Short Review of Cellular and Interaction Diversity // *Biology.* – 2022. – Vol. 11, No. 6. – P. 929. DOI: 10.3390/biology11060929
10. Wang Q., Shao X., Zhang Y., Zhu M., Wang F.X.C., Mu J., Li J., Yao H., Chen K. Role of tumor microenvironment in cancer progression and therapeutic strategy // *Cancer Med.* – 2023. – Vol. 12, No. 10. – P. 11149–11165. DOI: 10.1002/cam4.5698
11. Neophytou C.M., Panagi M., Stylianopoulos T., Papageorgis P. The Role of Tumor Microenvironment in Cancer Metastasis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities // *Cancers.* – 2021. – Vol. 13, No. 9. – P. 2053. DOI: 10.3390/cancers13092053
12. Thenuwara G., Javed B., Singh B., Tian F. Biosensor-Enhanced Organ-on-a-Chip Models for Investigating Glioblastoma Tumor Microenvironment Dynamics // *Sensors.* – 2024. – Vol. 24, No. 9. – P. 2865. DOI: 10.3390/s24092865
13. Toor S.M., Sasidharan Nair V., Decock J., Elkord E. Immune checkpoints in the tumor microenvironment // *Semin Cancer Biol.* – 2020. – Vol. 65. – P. 1–12. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.06.021
14. Ni L., Dong C. New checkpoints in cancer immunotherapy // *Immunol Rev.* – 2017. – Vol. 276, No. 1. – P. 52–65. DOI: 10.1111/imr.12524
15. Getu A.A., Tigabu A., Zhou M., Lu J., Fodstad Ø., Tan M. New frontiers in immune checkpoint B7-H3 (CD276) research and drug development // *Mol Cancer.* – 2023. – Vol. 22, No. 1. – P. 43. DOI: 10.1186/s12943-023-01751-9
16. Zhao B., Li H., Xia Y., Wang Y., Wang Y., Shi Y., Xing H., Qu T., Wang Y., Ma W. Immune checkpoint of B7-H3 in cancer: from immunology to clinical immunotherapy // *J Hematol Oncol.* – 2022. – Vol. 15, No. 1. – P. 153. DOI: 10.1186/s13045-022-01364-7
17. Jeon H., Vigdorovich V., Garrett-Thomson S.C., Janakiram M., Ramagopal U.A., Abadi Y.M., Lee J.S., Scanduzzi L., Ohaegbulam K.C., Chinai J.M., Zhao R., Yao Y., Mao Y., Sparano J.A., Almo S.C., Zang X. Structure and cancer immunotherapy of the B7 family member B7x // *Cell Rep.* – 2014. – Vol. 9, No. 3. – P. 1089–1098. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.09.053
18. Dangaj D., Lanitis E., Zhao A., Joshi S., Cheng Y., Sandaltzopoulos R., Ra H.J., Danet-Desnoyers G., Powell D.J. Jr, Scholler N. Novel recombinant human b7-h4 antibodies overcome tumoral immune escape to potentiate T-cell antitumor responses // *Cancer Res.* – 2013. – Vol. 73, No. 15. – P. 4820–4829. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3457
19. Wang L., Rubinstein R., Lines J.L., Wasiuk A., Ahonen C., Guo Y., Lu L.F., Gondek D., Wang Y., Fava R.A., Fiser A., Almo S., Noelle R.J. VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses // *J Exp Med.* – 2011. – Vol. 208, No. 3. – P. 577–592. DOI: 10.1084/jem.20100619
20. Le Mercier I., Chen W., Lines J.L., Day M., Li J., Sergeant P., Noelle R.J., Wang L. VISTA Regulates the Development of Protective Antitumor Immunity // *Cancer Res.* – 2014. – Vol. 74, No. 7. – P. 1933–1944. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1506
21. Zang X., Thompson R.H., Al-Ahmadie H.A., Serio A.M., Reuter V.E., Eastham J.A., Scardino P.T., Sharma P., Allison J.P. B7-H3 and B7x are highly expressed in human prostate cancer and associated with disease spread and poor outcome // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2007. – Vol. 104, No. 49. – P. 19458–19463. DOI: 10.1073/pnas.0709802104
22. Roth T.J., Sheinin Y., Lohse C.M., Kuntz S.M., Frigola X., Inman B.A., Krambeck A.E., McKenney M.E., Karnes R.J., Blute M.L., Chevillet J.C., Sebo T.J., Kwon E.D. B7-H3 ligand expression by prostate cancer: a novel marker of prognosis and potential target for therapy // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67, No. 16. – P. 7893–7900. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1068
23. Cobbold S.P., Adams E., Howie D., Waldmann H. CD4⁺ T Cell Fate Decisions Are Stochastic, Precede Cell Division, Depend on G1R Co-Stimulation, and Are Associated With Uropodium Development // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1381. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01381
24. Herr F., Brunel M., Roders N., Durrbach A. Co-stimulation Blockade Plus T-Cell Depletion in Transplant Patients: Towards a Steroid- and Calcineurin Inhibitor-Free Future? // *Drugs.* – 2016. – Vol. 76, No. 17. – P. 1589–1600. DOI: 10.1007/s40265-016-0656-2
25. Bao Z., Chai R., Liu X., Wang J. Fusion genes as diagnostic and predictive biomarkers for tumor // *Global Translational Medicine.* – 2022. – Vol. 1, No. 1. – P. 54. DOI: 10.36922/gtm.v1i1.54
26. Dai X., Theobald R., Cheng H., Xing M., Zhang J. Fusion genes: A promising tool combating against cancer // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* – 2018. – Vol. 1869, No. 2. – P. 149–160. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.12.003
27. Dai Y., Liu P., He W., Yang L., Ni Y., Ma X., Du F., Song C., Liu Y., Sun Y. Genomic Features of Solid Tumor Patients Harboring *ALK/ROS1/NTRK* Gene Fusions // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 813158. DOI: 10.3389/fonc.2022.813158
28. Nadal E., Olavarria E. Imatinib mesylate (Gleevec/Glivec) a molecular-targeted therapy for chronic myeloid leukaemia and other malignancies // *Int J Clin Pract.* – 2004. – Vol. 58, No. 5. – P. 511–516. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2004.00173.x
29. Zhang H., Ma H., Yang X., Fan L., Tian S., Niu R., Yan M., Zheng M., Zhang S. Cell Fusion-Related Proteins and Signaling Pathways, and Their Roles in the Development and Progression of Cancer // *Front Cell Dev Biol.* – 2022. – Vol. 9. – P. 809668. DOI: 10.3389/fcell.2021.809668
30. Roskoski R. Jr. ROS1 protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment of ROS1 fusion protein-driven non-small cell lung cancers // *Pharmacol Res.* – 2017. – Vol. 121. – P. 202–212. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.04.022
31. Pophali P.A., Patnaik M.M. The Role of New Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia // *Cancer J.* – 2016. – Vol. 22, No. 1. – P. 40–50. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000165
32. Weiner L.M., Surana R., Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy // *Nat Rev Immunol.* – 2010. – Vol. 10, No. 5. – P. 317–327. DOI: 10.1038/nri2744
33. Teillaud J. Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC). B: *Encyclopedia of Life Sciences*, 2012. DOI: 10.1002/9780470015902.a0000498.pub2
34. Lutterbuese R., Raum T., Kischel R., Hoffmann P., Mangold S., Rattel B., Friedrich M., Thomas O., Lorenczewski G., Rau D., Schaller E., Herrmann I., Wolf A., Urbig T., Baeuerle P.A., Kufer P. T cell-engaging BiTE antibodies specific for EGFR potently eliminate KRAS- and BRAF-mutated colorectal cancer cells // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2010. – Vol. 107, No. 28. – P. 12605–12610. DOI: 10.1073/pnas.1000976107
35. Patel D., Bassi R., Hooper A., Prewett M., Hicklin D.J.,

- Kang X. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab inhibits EGFR/HER-2 heterodimerization and activation // *Int J Oncol.* – 2009. – Vol. 34, No. 1. – P. 25–32.
36. Li S., Schmitz K.R., Jeffrey P.D., Wiltzius J.J., Kussie P., Ferguson K.M. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab // *Cancer Cell.* – 2005. – Vol. 7, No. 4. – P. 301–311. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.03.003
 37. Zahavi D., Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy // *Antibodies.* – 2020. – Vol. 9, No. 3. – P. 34. DOI: 10.3390/antib9030034
 38. Di Gaetano N., Cittera E., Nota R., Vecchi A., Grieco V., Scanziani E., Botto M., Introna M., Golay J. Complement activation determines the therapeutic activity of rituximab *in vivo* // *J Immunol.* – 2003. – Vol. 171, No. 3. – P. 1581–1587. DOI: 10.4049/jimmunol.171.3.1581
 39. Racila E., Link B.K., Weng W.K., Witzig T.E., Ansell S., Maurer M.J., Huang J., Dahle C., Halwani A., Levy R., Weiner G.J. A polymorphism in the complement component C1qA correlates with prolonged response following rituximab therapy of follicular lymphoma // *Clin Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14, No. 20. – P. 6697–6703. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0745
 40. Gül N., Babes L., Siegmund K., Korthouwer R., Bögels M., Braster R., Vidarsson G., ten Hagen T.L., Kubes P., van Egmond M. Macrophages eliminate circulating tumor cells after monoclonal antibody therapy // *J Clin Invest.* – 2014. – Vol. 124, No. 2. – P. 812–823. DOI: 10.1172/JCI66776
 41. Wallace P.K., Howell A.L., Fanger M.W. Role of Fc gamma receptors in cancer and infectious disease // *J Leukoc Biol.* – 1994. – Vol. 55, No. 6. – P. 816–826. DOI: 10.1002/jlb.55.6.816
 42. Minard-Colin V., Xiu Y., Poe J.C., Horikawa M., Magro C.M., Hamaguchi Y., Haas K.M., Tedder T.F. Lymphoma depletion during CD20 immunotherapy in mice is mediated by macrophage FcgammaRI, FcgammaRIII, and FcgammaRIV // *Blood.* – 2008. – Vol. 112, No. 4. – P. 1205–1213. DOI: 10.1182/blood-2008-01-135160
 43. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Fcgamma receptors as regulators of immune responses // *Nat Rev Immunol.* – 2008. – Vol. 8, No. 1. – P. 34–47. DOI: 10.1038/nri2206
 44. Clynes R.A., Towers T.L., Presta L.G., Ravetch J.V. Inhibitory Fc receptors modulate *in vivo* cytotoxicity against tumor targets // *Nat Med.* – 2000. – Vol. 6, No. 4. – P. 443–446. DOI: 10.1038/74704
 45. de Weers M., Tai Y.T., van der Veer M.S., Bakker J.M., Vink T., Jacobs D.C., Oomen L.A., Peipp M., Valerius T., Slootstra J.W., Mutis T., Bleeker W.K., Anderson K.C., Lokhorst H.M., van de Winkel J.G., Parren P.W. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors // *J Immunol.* – 2011. – Vol. 186, No. 3. – P. 1840–1848. DOI: 10.4049/jimmunol.1003032
 46. Vermi W., Micheletti A., Finotti G., Tecchio C., Calzetti F., Costa S., Bugatti M., Calza S., Agostinelli C., Pileri S., Balzarini P., Tucci A., Rossi G., Furlani L., Todeschini G., Zamò A., Facchetti F., Lorenzi L., Lonardi S., Cassatella M.A. slan⁺ Monocytes and Macrophages Mediate CD20-Dependent B-cell Lymphoma Elimination via ADCC and ADCP // *Cancer Res.* – 2018. – Vol. 78, No. 13. – P. 3544–3559. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2344
 47. Umaña P., Jean-Mairet J., Moudry R., Amstutz H., Bailey J.E. Engineered glycoforms of an antineuroblastoma IgG1 with optimized antibody-dependent cellular cytotoxic activity // *Nat Biotechnol.* – 1999. – Vol. 17, No. 2. – P. 176–180. DOI: 10.1038/6179
 48. Davies J., Jiang L., Pan L.Z., LaBarre M.J., Anderson D., Reff M. Expression of GnTIII in a recombinant anti-CD20 CHO production cell line: Expression of antibodies with altered glycoforms leads to an increase in ADCC through higher affinity for FC gamma RIII // *Biotechnol Bioeng.* – 2001. – Vol. 74, No. 4. – P. 288–294.
 49. Shields R.L., Lai J., Keck R., O'Connell L.Y., Hong K., Meng Y.G., Weikert S.H., Presta L.G. Lack of fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to human Fc gamma RIII and antibody-dependent cellular toxicity // *J Biol Chem.* – 2002. – Vol. 277, No. 30. – P. 26733–26740. DOI: 10.1074/jbc.M202069200
 50. Liu Z., Gunasekaran K., Wang W., Razinkov V., Sekirov L., Leng E., Sweet H., Foltz I., Howard M., Rousseau A.M., Kozlosky C., Fanslow W., Yan W. Asymmetrical Fc engineering greatly enhances antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) effector function and stability of the modified antibodies // *J Biol Chem.* – 2014. – Vol. 289, No. 6. – P. 3571–3590. DOI: 10.1074/jbc.M113.513366
 51. Maloney D.G., Grillo-López A.J., White C.A., Bodkin D., Schilder R.J., Neidhart J.A., Janakiram N., Foon K.A., Liles T.M., Dallaire B.K., Wey K., Royston I., Davis T., Levy R. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma // *Blood.* – 1997. – Vol. 90, No. 6. – P. 2188–2195.
 52. Mendelsohn J. The epidermal growth factor receptor as a target for therapy with antireceptor monoclonal antibodies // *Semin Cancer Biol.* – 1990. – Vol. 1, No. 5. – P. 339–344.
 53. Rimawi M.F., Schiff R., Osborne C.K. Targeting HER2 for the treatment of breast cancer // *Annu Rev Med.* – 2015. – Vol. 66. – P. 111–128. DOI: 10.1146/annurev-med-042513-015127
 54. Ellis L.M., Hicklin D.J. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity // *Nat Rev Cancer.* – 2008. – Vol. 8, No. 8. – P. 579–591. DOI: 10.1038/nrc2403
 55. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // *Nat Rev Cancer.* – 2012. – Vol. 12, No. 4. – P. 252–264. DOI: 10.1038/nrc3239
 56. Anderson A.C., Joller N., Kuchroo V.K. Lag-3, Tim-3, and TIGIT: Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation // *Immunity.* – 2016. – Vol. 44, No. 5. – P. 989–1004. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.05.001

АВТОРЫ

Куркин Денис Владимирович – доктор фармацевтических наук, доцент, директор Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: strannik986@mail.ru

Осадченко Назар Андреевич – кандидат

медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории «Оценки технологий здравоохранения и клинико-экономической экспертизы», Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7398-2186. E-mail: n.a.osadchenko@gmail.com

Макарова Анастасия Руслановна – научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории

экономики и фармации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0001-5116-2240. E-mail: agliulova34@gmail.com

Галкина Дарья Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры медицинской и фармацевтической химии, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0270-2888. E-mail: skretti@hotmail.com

Бакулин Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, руководитель Межкафедрального научно-образовательного центра фармации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4694-3066. E-mail: mbfdoc@gmail.com

Шаталова Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7311-4549. E-mail: shov_med@mail.ru

Стрыгин Андрей Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фундаментальной биологии и медицины, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6997-1601. E-mail: drumsav@mail.ru

Петров Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ; заслуженный деятель науки РФ; заслуженный врач РФ; академик РАН. ORCID ID: 0000-0002-0258-4092. E-mail: brain@sprintnet.ru

Маринчева Ольга Викторовна – кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией экономики и фармации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4333-322X. E-mail: ovivanova134@mail.ru

Горбунова Юлия Васильевна – кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией фармации, фармакологии, фармакогнозии, фармацевтической технологии и химии, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6416-0500. E-mail: yvgorbunova@yandex.ru

Колосов Юрий Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по учебной работе, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1506-2565. E-mail: tronk79@gmail.com

Заборовский Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7923-9916. E-mail: azabor@mail.ru

Юнина Дина Владимировна – преподаватель кафедры фармакологии лечебного факультета, Научно-образовательный институт клинической медицины им. Н.А. Семашко, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8901-9557. E-mail: yunina_dv@rosunimed.ru

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

Морковин Евгений Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7119-3546. E-mail: e.i.morkovin@gmail.com

Джавахян Марина Аркадьевна – доктор фармацевтических наук, доцент, заместитель директора по внедрению и разработке, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2673-6203. E-mail: akopovamarina13@mail.ru

Зверева Валентина Игоревна – кандидат фармацевтических наук, зав. лабораторией разработки и внедрения инновационных лекарственных средств, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5274-3736. E-mail: valentinca1988@mail.ru

Драй Роман Васильевич – кандидат медицинских наук, директор ЗАО «Фарм-Холдинг». ORCID ID: 0000-0003-4594-6097. E-mail: roman.drai@geropharm.com

Макаренко Игорь Евгеньевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; руководитель медицинского департамента, ЗАО «Фарм-Холдинг». ORCID ID: 0000-0003-2308-0608. E-mail: Igor.Makarenko@geropharm.com

Шуваева Анна Сергеевна – менеджер по взаимодействию с органами государственной власти и доступу на рынок ООО «Герофарм»; младший научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6586-7148. E-mail: annaxo@mail.ru

