Научно-практический журнал
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

2025 Том / Volume XIII

№ 1

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

www.pmedpharm.ru www.pharmpharm.ru

Научно-практический журнал

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

(PHARMACY & PHARMACOLOGY)

Периодичность 6 номеров в год

Том 13, Выпуск 1, 2025

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор): Свидетельство регистрации СМИ ПИ № ФС77–67428 от 13.10.2016 г.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Главный редактор	
Петров В.И.	академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия
Заместители главного редактора	
Озеров А.А.	доктор химических наук, профессор, г. Волгоград, Россия
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: Лебединская Т.М., 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 ВолгГМУ 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 01.07.2025; выход в свет 08.07.2025

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, ВИНИТИ, 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

© ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2025
© Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 2025
© Авторы, 2025

16+

Scientific and Practical Journal

PHARMACY & PHARMACOLOGY

(ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ)

Frequency of 6 issues per year

Volume XIII, Issue 1, 2025

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	Academian 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: Tatiana M. Lebedinskaya, 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 an journals· Code 94183
A4 size, 1000 issues circulation. Price free

Journal "Pharmacy & Pharmacology" is recommended International Comittee 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, 2025
© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 2025
© Authors, 2025

16+

СОДЕРЖАНИЕ / CONTEŃ

ОБЗОРЫ / REVIEWS

М.С. Халиманов, Е.М. Григоревских, К.А. Завадич, С.И. Сологов, Д.А. Тращенкова, К.А. Татжикова, Е.В. Поликарпов, С.С. Сологова, Д.А. Кудлай, Е.А. Смолярчук
Мозговой нейротрофический фактор как мишень для поиска препаратов, проявляющих антиаддиктивные эффекты.....4

M.S. Khalimanov, E.M. Grigorevskikh, K.A. Zavadich, S.I. Sologov, D.A. Traschenkova, K.A. Tatzhikova, E.V. Polikarpov, S.S. Sologova, D.A. Kudlay, E.A. Smolyarchuk
Brain-derived neurotrophic factor as a target for the search of anti-addiction drugs.....4

И.Н. Дьяков, С.К. Зырянов
Рациональный подход к редукции дозы ингибиторов CDK4/6 при лечении пациентов с распространённым раком молочной железы: описательный обзор 20

I.N. Dyakov, S.K. Zyryanov
A rational approach to dose reduction of CDK4/6 inhibitors in the treatment of patients with advanced breast cancer: a Narrative Review 20

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLES

С.С. Маркин, С.В. Иванов, И.П. Белецкий, М.В. Захарова, Э.А. Пономарев, Е.В. Арзамасцев
Оценка аллергизирующих и иммунотоксичных свойств рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в доклинических и клинических исследованиях 31

S.S. Markin, S.V. Ivanov, I.P. Beletsky, M.V. Zakharova, E.A. Ponomarev, E.V. Arzamascev
Assessment of the allergenic and immunotoxic properties of the recombinant non-immunogenic staphylokinase in preclinical and clinical trials.....31

В.М. Щукин, Н.Е. Кузьмина, Е.А. Хорольская, Н.Д. Бунятян
Нормирование содержания йода в слоевищах ламинарии и продуктах на их основе: изменение подходов в рамках риск-ориентированной стратегии в контроле качества лекарственных средств.....45

V.M. Shchukin, N.E. Kuzmina, E.A. Khorolskaya, N.D. Bunyatyan
Rationing of iodine content in kelp layers and products based on them. Changing approaches within the framework of a risk-based strategyin drug quality control.....45

Б. Ябрир, А. Белхассан, Т. Лакхлифи, Г.С. Моран, М. Буахрин, Л.Г. Кандия
Определение ингибиторов основной протеазы SARS-CoV-2 в следовых количествах компонентов алжирских растительных лекарственных средств с использованием методов *in silico* 56

B. Yabrir, A. Belhassan, T. Lakhlifi, G.S. Moran, M. Bouachrine, L.G. Candia
SARS-CoV-2 Main Protease inhibitors in trace constituents from Algerian herbal medicines using *in silico* approaches.....56

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Научно-практический журнал
ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
(PHARMACY & PHARMACOLOGY)

УДК 159.923:612.821.015

Check for updates
CC BY

Мозговой нейротрофический фактор как мишень для поиска препаратов, проявляющих антиаддиктивные эффекты

М.С. Халиманов, Е.М. Григоревских, К.А. Завадич, С.И. Сологов, Д.А. Тращенкова, К.А. Татжикова, Е.В. Поликарпов, С.С. Сологова, Д.А. Кудлай, Е.А. Смолярчук

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

E-mail: sologova_s_s@staff.sechenov.ru

Получена 03.01.2025 После рецензирования 28.02.2025 Принята к печати 06.03.2025

В данной статье рассматриваются вопросы влияния мозгового нейротрофического фактора (BDNF) на развитие алкоголизма. Рассматриваются возможные пути использования этой молекулы или родственных с ней соединений (миметиков) в качестве мишеней для антиаддиктивного действия.

Цель. Провести анализ литературных источников с целью выявления потенциальных возможностей применения сигнальных путей BDNF в сфере разработки новых лекарственных препаратов.

Материалы и методы. Для поиска информационных материалов использовали реферативные базы данных: PubMed, EMBASE, ResearchGate, elibrary.ru. Ключевые запросы для поиска включали в себя следующие слова и словосочетания: «BDNF», «BDNF TrkB», «BDNF LNGFR», «терапия алкоголизма», «антиаддиктивные препараты», «сигнальные пути», «алкоголизм», «этанол», «отравление». Глубина поиска — 40 лет (1985–2025 гг.). Общее число источников, которые вошли в обзор — 116.

Результаты. В данном исследовании проведён анализ молекулярных механизмов действия BDNF, включая его биосинтез, структурные формы (BDNF и про-BDNF), а также функции и особенности рецепторов TrkB и LNGFR. Эти рецепторы играют ключевую роль в регуляции нейрональной пластичности, выживаемости нейронов и апоптотических процессов. Выполненный обзор научной литературы позволил установить, что по состоянию на 2025 год идентифицировано не менее 9 химических соединений с потенциальной антиаддиктивной активностью, которые воздействуют на рецепторы и сигнальные каскады, связанные с BDNF. На основании полученных данных сформулирована гипотеза о перспективах использования BDNF и его сигнальных путей в качестве потенциальных мишеней для разработки новых фармакологических агентов, направленных на лечение алкогольной зависимости. Установленные факты могут существенно расширить терапевтические возможности в борьбе с алкоголизмом и ассоциированными нейротоксическими состояниями.

Заключение. Было проанализировано и выявлено, что на 2025 год существует не менее 9 веществ с потенциальной антиаддиктивной активностью, связанной с миметическим действием на рецепторы и сигнальные пути молекулы BDNF.

Ключевые слова: мозговой нейротрофический фактор; BDNF; антиаддиктивные лекарственные средства; синдром зависимости; TrkB рецепторы; LNGFR рецептор

Список сокращений: BDNF — нейротрофический фактор мозга; LNGFR (p75NTR, NGF) — рецептор фактора роста нервов; TrkB — рецептор семейства тропомиозин-киназ B; NTRK2 — нейротрофический рецептор тирозинкиназы 2; PCs (1/2/3) — пропротеиновая конвертаза (1/2/3); MMPs — матриксные металлопротеиназы; SHC — домен, гомологичный второму домену белка Src; MAPK / ERK — митоген-активируемая протеинкиназа / киназа, регулируемая внеклеточными сигналами; PI3K / AKT — фосфоинозитид-3-киназа / серин-треониновая киназа; DAG / PKC — диацилглицерин / протеинкиназа C; IP3 — инозитол-трисфосфат-3-киназа; PLC γ — фосфолипаза C (гамма); SP — сигнальный пептид; LRRNT — N-концевые повторы, богатые лейцином; LRRR — богатые лейцином повторы; LRRCT — C-концевые повторы, богатые лейцином; IGC2-1 и IGC2-2 — иммуноглобулиноподобные домены; CREB — белок, связывающий цАМФ-чувствительные элементы; TTIP — укороченный белок, взаимодействующий с TrkB; TACE / ADAM17 — фактор некроза опухоли-конвертирующий фермент; CRD — домен распознавания углеводов; NT — нейротрофин; NRAGE — гомолог гена, кодирующего антиген меланомы, взаимодействующий с нейротрофиновым рецептором; NRIF — фактор, взаимодействующий с рецептором нейротрофина; aPC — активированный протеин C; NFκB — ядерный фактор каппа-легкой цепи-усилитель активированных B-клеток; TRAF — фактор, ассоциированный с рецептором TNF; RIPK2 — рецептор серин / треонин-протеинкиназы 2; RhoA — член семейства гомологов Ras A; FAP-1 — Fas-ассоциированная фосфатаза-1; ГАМК — γ-аминомасляная кислота; ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство; АДГ — антидиуретический гормон.

Для цитирования: М.С. Халиманов, Е.М. Григоревских, К.А. Завадич, С.И. Сологов, Д.А. Тращенкова, К.А. Татжикова, Е.В. Поликарпов, С.С. Сологова, Д.А. Кудлай, Е.А. Смолярчук. Мозговой нейротрофический фактор как мишень для поиска препаратов, проявляющих антиаддиктивные эффекты. *Фармация и фармакология.* 2025;13(1):4-19. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-1-4-19

© М.С. Халиманов, Е.М. Григоревских, К.А. Завадич, С.И. Сологов, Д.А. Тращенкова, К.А. Татжикова, Е.В. Поликарпов, С.С. Сологова, Д.А. Кудлай, Е.А. Смолярчук, 2025

For citation: M.S. Khalimanov, E.M. Grigorevskikh, K.A. Zavadich, Sologov S.I., D.A. Traschenkova, K.A. Tatzhikova, E.V. Polikarpov, S.S. Sologova, D.A. Kudlay, E.A. Smolyarchuk. Brain-derived neurotrophic factor as a target for the search of anti-addiction drugs. *Pharmacy & Pharmacology.* 2025;13(1):4-19. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-1-4-19

Scientific and Practical Journal
PHARMACY & PHARMACOLOGY
(ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ)

REVIEWS

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-4-19

Brain-derived neurotrophic factor as a target for the search of anti-addiction drugs

M.S. Khalimanov, E.M. Grigorevskikh, K.A. Zavadich, S.I. Sologov, D.A. Traschenkova, K.A. Tatzhikova, E.V. Polikarpov, S.S. Sologova, D.A. Kudlay, E.A. Smolyarchuk

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

E-mail: sologova_s_s@staff.sechenov.ru

Received 03 Jan 2025 After peer review 28 Feb 2025 Accepted 06 March 2025

The relationship between the influence of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on the development of alcoholism and possible ways of using this molecule or related compounds (mimetics) as targets of anti-addictive action are discusses in the article.

The aim of the work was to carry out a literature review to identify potential applications of the BDNF signaling pathways to assess the feasibility of developing new drugs.

Materials and Methods. The following abstract databases were used to search for the information materials: PubMed, EMBASE, ResearchGate, elibrary.ru. The key queries for the search included the following ones: 'BDNF', "BDNF TrkB", "BDNF LNGFR", "alcoholism therapy", "anti-addiction drugs", "signaling pathways", "alcoholism", "ethanol", "poisoning". The depth of the search was 40 years (1985–2025). The total number of the sources included in the review is 116.

Results. This study analyzed the molecular mechanisms of the action of BDNF, including its biosynthesis, structural forms (BDNF and pro-BDNF), and functions and features of TrkB and LNGFR receptors. These receptors play a key role in the regulation of the neuronal plasticity, a neuronal survival and apoptotic processes. The performed review of the scientific literature made it possible to establish that at least 9 chemical compounds with a potential anti-addictive activity that affect the receptors and signaling cascades associated with BDNF, have been identified as of 2025. Based on the data obtained, a hypothesis about the prospective use of BDNF and its signaling pathways as potential targets for developing new pharmacological agents aimed at the treatment of alcohol dependence, have been formulated. The established facts can significantly expand the therapeutic opportunities in the fight against the alcoholic dependence and associated neurotoxic conditions.

Conclusion. At least 9 compounds with a potential anti-addictive activity associated with a mimetic effect on the receptors and signaling pathways of the BDNF molecule have been analyzed and found to exist as of 2025.

Keywords: brain-derived neurotrophic factor; BDNF; anti-addiction drugs; addiction syndrome; TrkB receptors; LNGFR receptor

Abbreviations: BDNF — brain-derived neurotrophic factor; LNGFR (p75NTR, NGF) — low-affinity nerve growth factor receptor; TrkB — tropomyosin-related kinase receptor B; NTRK2 — neurotrophic receptor tyrosine kinase 2; PCs (1/2/3) — proprotein convertase (1/2/3); MMPs — matrix metalloproteinases; SHC — Src homology 2 domain-containing)-transforming protein 2; MAPK / ERK — mitogen-activated protein kinase / extracellular signal-regulated kinase; PI3K / AKT — phosphoinositide 3-kinases / serine-threonine-protein kinase; DAG / PKC — diacylglycerol / protein kinase C; IP3 — inositol-trisphosphate 3-kinase; PLC γ — phospholipase C (gamma); SP — signal peptide; LRRNT — leucine-rich N-terminal repeats; LRR — leucine-rich repeats; LRRCT — leucine-rich C-terminal repeats; IGC2-1 and IGC2-2 — immunoglobulin-like domains; CREB — cAMP response element-binding protein; TTIP — truncated TrkB-interacting protein; TACE/ADAM17 — tumor necrosis factor-α converting enzyme; CRD — carbohydrate recognition domain; NT — neurotrophin; NRAGE — neurotrophin-receptor-interacting melanoma antigen-encoding gene homolog; NRIF — neurotrophin receptor interacting factor; aPC — activated Protein C; NFκB — nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; TRAF — TNF receptor-associated factor; RIPK2 — receptor-interacting serine / threonine-protein kinase 2; RhoA — Ras Homolog Family Member A; FAP-1 — Fas-Associated Phosphatase-1; GABA — γ-aminobutyric acid; PTSD — posttraumatic stress disorder; ADH — antidiuretic hormone.

ВВЕДЕНИЕ

По данным глобального доклада Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2019 год[1] в мире отмечается тенденция на снижение общего потребления алкоголя на душу населения на 4,5% с 2010 до 2019 года. При этом самые высокие показатели потребления наблюдались в Европейском регионе ВОЗ (9,2 литра в год).

Проблема терапии хронического алкоголизма крайне важна в современном мире. На фоне алкоголизма часто случаются обострения заболеваний, связанных с токсическим действием этанола на сердце, печень, почки, лёгкие, кровеносную и нервную системы. Наиболее подвержена токсическому действию этанола нервная система [1].

На мозг этанол и его метаболиты оказывают токсическое действие сразу по нескольким основным путям: дисрегуляция ГАМК-эргической системы

[1] WHO. Global status report on alcohol and health and treatment of substance use disorders. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/377960/9789240096745-eng.pdf?sequence=1

мозга [1–3]; нарушение кальциевой сигнализации [4]; общетоксическое действие ацетальдегида — основного метаболита этанола [5]; нарушение работы глутаматэргической системы мозга [6]; образование нейротоксичных конъюгатов с моноаминовыми нейромедиаторами [7–9].

Последний токсический путь изучен мало, однако по некоторым данным эти конъюгаты способствуют образованию активных форм кислорода и окислительному стрессу [10]. Кроме того, этанол нарушает работу нейротропных факторов (в частности BNDF). Ввиду того, что данный белок необходим не только для пролиферации нервных клеток и регенерации нервной ткани, но также и для защиты нейронов от неблагоприятного воздействия и поддержания их жизнеспособности в нормальных условиях [11]. Данная сигнальная система и её изменения при алкоголизме представляет большой интерес для создания новых нейропротективных терапевтических стратегий и разработки препаратов, которые могут быть полезны не только при алкоголизме, но и при других токсических поражениях нервной системы, затрагивающих нейротрофиновую сигнализацию.

ЦЕЛЬ. Провести анализ опубликованных работ, которые посвящены функциям мозгового нейротрофического фактора и его связи с течением алкоголизма. Поиск потенциальных новых мишеней для антиаддиктивного действия, связанных с TrkB рецепторами, на которые влияет BDNF.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск и систематизация материалов для данного литературного обзора осуществлялись в следующих реферативных российских и иностранных базах данных: PubMed, Google Академия, EMBASE, научно-информационная сеть ResearchGate и научно-электронная библиотека (elibrary.ru). Основными ключевыми словами были: «BDNF», «BDNF TrkB», «BDNF LNGFR», «терапия алкоголизма», «антиаддиктивные препараты», «сигнальные пути», «алкоголизм», «этанол», «отравление». Глубина поиска составила 40 лет, так как именно с 1985 года впервые в публикациях описывают мозговой нейротрофический фактор как отдельную белковую молекулу (публикации в большинстве реферативных баз данных с 1985 по 2025 гг.) Проведение поиска публикаций, анализа источников и корреляции с заданными требованиями цели заняло около 8 месяцев (с января по август 2024).

По основным ключевым словам «BDNF» и его рецепторам было найдено 29 899 публикаций. В процессе были исключены статьи по причине несовпадения нозологии (после конкретизации запроса на «алкоголизм» большинство исследований были по различным видам депрессии (*n*=2700), влияние на болевой ответ организма (*n*=1900)), преобладания описания физиологических эффектов нейротрофического фактора (*n*=5900), а также статьи закрытого доступа. Итоговое число работ, содержащих исследования новых веществ, потенциально влияющих через BDNF на снижение употребления алкоголя, включённых в настоящий литературный обзор, составило 31. Остальные 85 источников использовали для обсуждения действия BDNF на его специфические рецепторы и связи с алкогольной зависимостью.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структура и функции эндогенной молекулы BDNF и реализация ее эффектов

BNDF (brain-derived neurotropic factor, нейротрофический фактор мозга) — это гормон белковой природы, открытый в 1982 году [12].

Он участвует, главным образом, в процессе развития нервной системы и процессе синаптогенеза. На молекулярном уровне его функции заключаются в блокировании запуска процесса апоптоза по JAK2-зависимому пути. Ген BDNF расположен на малом плече 11 хромосомы (11p14.1). Выработка данного белка происходит в несколько этапов [13–15].

Начальным продуктом гена является пре-проBDNF, от которого с помощью протеаз отщепляется сигнальный пептид. Продуктом данной реакции является про-BDNF, который в дальнейшем также подвергается гидролизу с N-конца, распадаясь на конечный продукт — собственно BDNF и про-BDNF-пептид [12, 16–19]. Исследования показали, что каждый из продуктов гена BDNF имеет свои собственные функции, роль в регуляции активности нейронов и их жизнедеятельности. Например, про-BDNF-пептид обнаружен в пресинаптических терминалях и предполагается, что он может высвобождаться с помощью механизмов, схожих с механизмами высвобождения классических низкомолекулярных нейромедиаторов [14, 20] и может связываться с рецепторами как нейротрофинов [15, 21–24], так и низкомолекулярных нейромедиаторов [16, 25, 26]. Что касается разницы между функциями и биосинтезом BDNF и про-BDNF, то здесь исследования показали наличие связи между активностью нейрона и соотношением указанных форм — в активных нейронах, генерирующих более частые потенциалы действия, протеолиз про-BDNF протекает быстрее [17, 27–29] за счёт повышенной активности внутриклеточных конвертаз PC1, PC5, PACE4, PC7. Также описаны внеклеточные конвертазы, ответственные за превращение про-BDNF в BDNF — MMP3, MMP7, MMP9. Обнаружено, что такая многофакторная регуляция соотношения про-BDNF / BDNF необходима для синаптической пластичности в гиппокампе и формирования

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-4-19

долговременной потенциации [18] и развития нервно-мышечных соединений [19, 30–32].

Основными мишенями молекулярного действия BDNF являются рецепторы TrkB (Рис. 1) и LNGFR (Рис. 2).

TkrB (tropomyosin-related kinase receptor B, рецептор семейства тропомиозин-киназ B) — рецептор мозговых факторов со способностью к аутофосфорилированию. Он кодируется геном NTRK2, расположенным на длинном плече 9 хромосомы (9q21.33). Обнаружено 5 различных мРНК, являющихся продуктами этого гена (в базе NCBI — NM_006180.3; NM_001007097.1; NM_001018064.1; NM_001018065.1; NM_001018066.1 — варианты A, B, C, D, E, соответственно [32]).

Транскрипты A и C при трансляции дают полную версию белка (т.н. ТК+ изоформа), все остальные — укороченную (ТК-). Эти формы различаются как по доменному составу, так и по своим функциям [33, 34].

Механизм действия BDNF на TrkB

Для активации механизма действия BDNF на TrkB необходима димеризация рецептора. После связывания с BDNF запускаются следующие механизмы: опосредованные адаптерным белком SHC — активация Erk / MAPK и PI3K / Akt сигнальных путей, запускающих работу транскрипционного фактора CREB; опосредованные PLC γ — повышение уровня DAG и последующая активация PKC, повышение уровня IP3 влекущее за собой так же повышение уровня ионов кальция и, как и в случае других сигнальных путей, активацию CREB.

Внеклеточная часть как у ТК+, так и у ТК- изоформы (Рис. 3) является BDNF-связывающей и состоит из следующих доменов: SP, LRRNT, LRR, LRRCT, IGC2-1 и IGC2-2. У ТК+ присутствуют также особые внутриклеточные части: домен связывания SHC1, TyrKc — тирозиновый протеинкиназный домен, участвующий в процессе фосфорилирования, и домен связывания PLCγ. У ТК- форм на внутриклеточной части расположены домены связывания с TTIP (truncated TrkB-interacting protein) и Rho GDI1 (объединены в отдельный (ТК-)-специфичный экзон). У обеих изоформ участок между LRRCT и иммуноглоублин-подобными доменами отвечает за непосредственное взаимодействие с BDNF.

В научной литературе также описаны и другие изоформы TrkB, возникающие вследствие альтернативного сплайсинга и генных перестроек, однако их функции и клиническое значение изучены мало [35, 36].

TrkB для связывания с BDNF должен перейти в димеризованное состояние. В настоящее время описаны и выяснены функции для ТК+ / ТК+ и ТК- / ТК-гомодимеров [37], функции ТК+ / ТК-гетеродимеров пока не ясны в полной мере, однако их наличие уже подтверждено, как и возможность для ТК+ и ТК- образовывать гетеродимеры с другими рецепторами (трансактивация) — например, с рецептором ангиотензина AGTR2 [38], TrkC [39] и TrkA [40] (см. Рис. 3).

Гомодимер ТК+ участвует главным образом в процессах синаптической пластичности (за это отвечает внутриклеточный PLC-связывающий домен), дифференцировке (Ras-зависимый путь) и выживании клетки (Akt-зависимый путь). В некоторых публикациях упоминалась возможность того, что оба гомодимера являются взаиморегулируемыми на уровне внутриклеточных процессов [41].

Функции гомодимера ТК- изучены меньше, однако предполагается его влияние на процессы регуляции проникновения ионов кальция в клетку. Кроме того, исследования предполагают роль этого рецептора в явлении эксайтотоксичности — смерти или тяжёлого повреждения нейронов от нарушения гомеостаза кальция [42]. Также обнаружено влияние этой формы рецептора на синапто- и морфогенез нервных клеток [43] — у ТК- дефицитных мышей были обнаружены аномалии развития гиппокампа и амигдалы в поведенческом фенотипе, что отразилось в виде повышенной возбудимости и тревожности.

Для гена этого рецептора описано несколько клинически значимых мутаций, например, ряд однонуклеотидных полиморфизмов (rs1867283, rs10868235, rs1147198, rs11140800, rs1187286, rs2289656, rs1624327, rs1443445, rs3780645, и rs2378672), ассоциированных с височной эпилепсией [44] и депрессивными расстройствами [45]. Также обнаружена связь полиморфизма rs2289656 с суицидальным поведением [46], мутантные варианты рецептора TrkB обнаружены при генотипировании опухолей лёгкого [47], молочной железы и кишечника [48].

LNGFR

Данный рецептор фактора роста нервов имеет свои особые функции, которые заключаются в ограничении роста и миграции нервных клеток [49] путём взаимодействия с сигнальными белками NRAGE [50], SC-1 [51], NADE [52] и NRIF [53] (см. Рис. 2).

Внеклеточная часть как у ТК+, так и у ТК- изоформы является BDNF-связывающей и состоит из следующих доменов: SP, LRRNT, LRR, LRRCT, IGC2-1 и IGC2-2. У ТК+ присутствуют также особые внутриклеточные части: домен связывания SHC1, TyrKc и домен связывания PLCγ. У ТК-формы на внутриклеточной части расположены домены связывания с TTIP и Rho GDI1 (объединены в отдельный (ТК-специфичный экзон). У обеих изоформ участок между LRRCT и иммуноглобулин-подобными доменами отвечает за собственно взаимодействие с BDNF.

Он состоит из внеклеточной части, в которой присутствует 4 домена, обогащённых цистеином (CRD), и сайт связывания протеазы TACE / ADAM17, и внутриклеточной части, в которой присутствует сайт связывания γ-секретазы, и домены смерти и Chopper (связываются с белками ответственными за запуск апоптоза (NADE и NRIF) [54, 55].

Однако при димеризации с TrkA [56], обусловленной активацией рецептора эфрина-B и последующим фосфорилированием адаптерных белков Kidins220 / ARMS [57], который, наоборот, стимулирует миграцию клеток-прогениторов на этапе развития нервной системы [58]. Также p75NTR способен димеризоваться с TrkB. Этот процесс также происходит с помощью Kidins220 и ведёт к образованию димерного рецептора с повышенной чувствительностью к BDNF [59]. Также возможно образование комплекса сортилин / TrkB / p75NTR, который обладает повышенной чувствительностью к про-BDNF [60].

Ген данного рецептора расположен на большом плече 17 хромосомы (17q21.33) и для него описано несколько мутаций. На животных моделях с нефункциональным p75 было обнаружено нарушение формирования аксонов, выраженное в их избыточном росте и уменьшении ветвления [61]. Интересно, что такой эффект был наиболее выражен во вкусовой коре у мышей — у подопытных животных наблюдалась потеря вкусовых сосочков. В исследованиях на мышах также была установлена роль мутаций p75NTR в развитии глухоты [62]. Также были описаны мутации сортилина, из-за которых он не мог димеризоваться с p75NTR, в результате чего была повышена основная, про-апоптотическая, функция последнего — клинически это выражено в наличии эссенциального тремора [63].

Алкоголизм и BDNF

Рассмотрим связь влияния BDNF на развитие алкогольной зависимости.

Исследование, проведённое D. Silva-Peña и соавт. [64], показало прямую связь между потреблением алкоголя, когнитивным дефицитом и сниженным уровнем BDNF. В данном эксперименте у подопытных животных в течение нескольких недель моделировалась зависимость от алкоголя — периоды бесконтрольного доступа к алкоголю перемежались отъёмом и возвращением поилок с алкоголем, т.е. в том числе моделировалась и абстинентная компонента зависимости. Кроме того, в рамках своей публикации авторы также провели анализ сыворотки крови, сбор статистической информации от пациентов, страдающих алкоголизмом. С помощью ИФА были измерены уровни BDNF, NT-3, IGF-1 и IGF-2 в сыворотке мышей и людей и затем рассчитана их корреляция с уровнем когнитивного и мнестического дефицита (измерены с помощью FAB и MFE тестов). У контрольной группы пациентов BDNF находился на уровне 0,75–0,83 нг/мл, у пациентов с алкоголизмом (без выраженного когнитивного или мнестического дефицита) — 0,45–0,55 нг/мл, у пациентов с алкоголизмом, отягощённым хотя бы одной из форм когнитивного или мнестического дефицита, — 0,3–0,4 нг/мл. У людей разница в уровнях NT-3 и IGF-2 присутствовала, но была менее выраженной. У мышей же разница между уровнями BDNF и NT-3 в крови контрольной и опытной групп была гораздо более выраженной — 650–700 мг/мл у контрольной и 250–300 мг/мл у опытной по BDNF; 0,22–0,27 нг/мл у контрольной и 0,05–0,07 нг/мл у опытной по NT-3. Кроме того, у мышей были измерены относительные уровни мРНК BDNF, NT-3, TrkB, TrkC и p75NTR в гиппокампе — было установлено снижение экспрессии BDNF и NT-3 у опытной группы по сравнению с контрольной. Уровни TrkB и TrkC остались практически неизменными, а уровень мРНК p75NTR вырос у опытной группы более чем в 1,5 раза, по сравнению с контролем. Все вышеперечисленные данные свидетельствуют об угнетении нейрогенеза и работы естественных нейрорегенеративных механизмов [65] при употреблении алкоголя (снижение BDNF и NT-3), и повышения количества событий апоптоза (увеличение p75NTR [66]).

В другом работе присутствуют данные по исследованию изменения относительных уровней мРНК отдельных экзонов гена BDNF. Группа исследователей изучала не только влияние этанола *per se,* но также и перспективного фитоэстрогена ресвератрола на экспрессию этого гена [67]. В результате было установлено, что больше всего (начиная с минимальной дозы 0,25 г/кг массы тела животного) снижается количество мРНК, принадлежащей к 9 экзону гена BDNF — важный с точки зрения молекулярной патологии и моделирования различных патологических состояний, так как у грызунов именно он кодирует непосредственно структуру белка [68], а остальные экзоны являются регуляторными.

Другое, весьма важное исследование, проведённое на мышах, которое достойно обсуждения выявило связь между бесконтрольным употреблением алкоголя в раннем возрасте (использовали крыс в возрасте 25 дней) и повышенной вероятностью развития депрессии [69]. В исследовании использовали метод BrdU меток для оценки пролиферации нервных клеток, в результате чего было количественно измерено угнетение пролиферации нейронов в зубчатой извилине у мышей по сравнению с контролем. У

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-4-19

мышей, употреблявших алкоголь, она была снижена на 30–50%.

Большой интерес также представляет изучение динамики нейротропных факторов в связи с синдромом отмены при алкоголизме. Установлено, что во время алкогольной абстиненции снижается уровень GDNF (нейротрофический фактор глиальной клеточной линии) в крови [70], а уровень BDNF находился в обратной зависимости. Возможно, это связано с гиперактивностью компенсаторных механизмов на ранних этапах абстинентного синдрома, когда уровень BDNF повышается слишком резко [71]. Данные о том, что повышенный BDNF является побочным продуктом активации компенсационных механизмов, также подтверждаются тем, что одновременно повышается уровень IL-10, противовоспалительного цитокина [72]. Также, интересно, что вышеупомянутое повышение уровня BDNF наблюдается и при зависимостях, вызванных другими фармакологическими агентами, например, морфином [73], кокаином [74] и никотином [75].

Было установлено, что уровень BDNF отличается и по различным областям мозга, как в норме, так и при патологии. Авторы выделяют: а) клеточно-зависимый и б) зависящий от активности типа экспрессии BDNF [76]. В первом случае речь идёт о конституитивной экспрессии, обусловленной типом и дифференциацией клеток *per se*, в то время как в другом случае следует понимать любые другие факторы, влияющие на экспрессию данного белка, — обучение, физическую активность, патологические состояния и приём различных химических веществ. Кроме того, если мы говорим о локализации этого белка, то тут тоже можно условно выделить уровни анатомических и клеточных структур. На клеточном — BDNF, как правило, находится в большом количестве в глутаматэргических нейронах, ближе к синаптической терминали [77]. Если рассматривать анатомические структуры ЦНС, то исследования на крысах показали, что наибольшее количество BDNF (по уровню мРНК и иммуногистохимическому окрашиванию) находится в гиппокампе [78] (обнаруживается как в теле нейрона, так и в аксонах с дендритами, с пиком интенсивность в CA4 регионе), также большие количества находятся в коре, с пиком интенсивности в VI слое и областях прилегающих к мозолистому телу. Интересно, что I слой (молекулярный) коры имел наименьшую интенсивность иммуногистохимического окрашивания и уровня мРНК. Если рассматривать по отделам, то в коре наибольшая относительная интенсивность наблюдалась в височных и теменных отделах. В амигдале уровень BDNF чрезвычайно низок, за исключением центрального ядра, где он обнаруживается, главным образом, в отростках нейронов.

При патологических состояниях уровень BDNF также может меняться. Например, при большом депрессивном расстройстве, установлено, что его относительное количество в дендритах может возрастать в 7 раз, по сравнению с телом нейрона [79]. Предполагается, что это связано с длиной некодирующего фрагмента, являющегося субстратом ДНК / РНК-связывающего белка транслина. Также показано, что при увеличении количества про-BDNF уменьшается длинна дендритных шипиков в гиппокампе [80]. При расстройствах депрессивного спектра также наблюдается снижение относительного количества BDNF в периренальном и эндоринальном отделах коры. Предполагается, что это связано с нарушением долговременной потенциации [81].

Исследования также показали влияние алкоголя на экспрессию генов в различных отделах мозга. Например, исследование финских учёных [82], проведённое на двух линиях мышей, избегающих потребления алкоголя (ANA) и его предпочитающих (AA), показало, что при хроническом употреблении этанола снижается экспрессия BDNF. Причём, в гиппокампе и прилежащем ядре (NA) обнаружено дозозависимое снижение мРНК, а в вентральной области покрышки (VTA), наоборот, повышение. В лобных долях обнаружен интересный эффект, заключающийся в том, что невысокие дозы алкоголя снижали экспрессию, по сравнению с интактными, в то время как большие дозы — повышали. В амигдале, напротив, было обнаружено дозозависимое повышение мРНК при повышении дозы алкоголя. Другие исследования показали повышение мРНК BDNF в pVTA при прямом введении никотина и этанола [83].

Перспективные подходы к лечению алкоголизма, направленные на коррекцию эффективности BDNF

Сложно недооценить роль BDNF в развитии алкоголизма (особенно при наличии синдрома отмены) и его тяжести. Данная сигнальная система в настоящий момент является объектом интереса для исследований и разработок фармакологических веществ с антиаддиктивными эффектами.

Ресвератрол является одним из подобных агентов, который в исследованиях показал способность восстанавливать уровень мРНК 9-го экзона гена BDNF. Хоть и эффект является частичным и одновременно данное вещество повышает уровни мРНК регуляторных экзонов 1 (в 4 раза), 3 (в 3 раза) и 4 (в 6 раз) у контрольных животных. В настоящее время исследования продолжаются, так как на данный момент точные последствия такой дисрегуляции экспрессии неизвестны.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Научно-практический журнал
ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
(PHARMACY & PHARMACOLOGY)

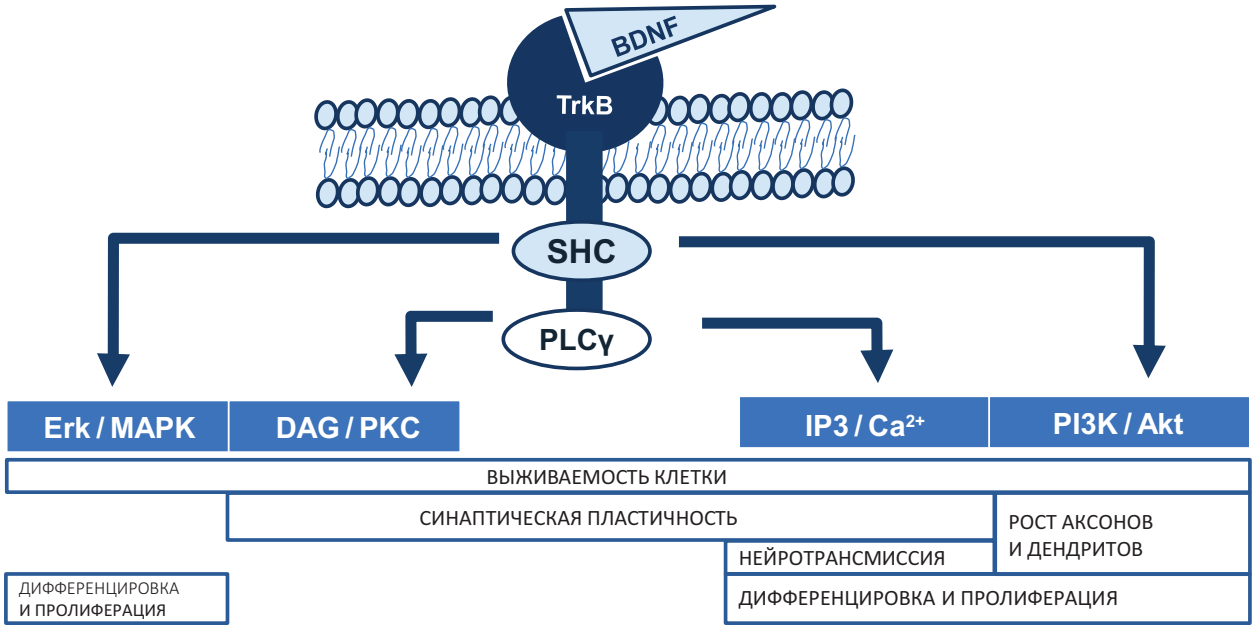


Рисунок 1 – Эффекты BDNF при стимулировании TrkB.
Примечание: SHC — домен, гомологичный второму домену белка Src; Erk / MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа / киназа, регулируемая внеклеточными сигналами; DAG / PKC — диацилглицерин / протеинкиназа C; PLC γ — фосфолипаза C (гамма); IP3 — инозитол-трисфосфат-3-киназа; PI3K / Akt — фосфоинозитид-3-киназа / серин-треониновая киназа.

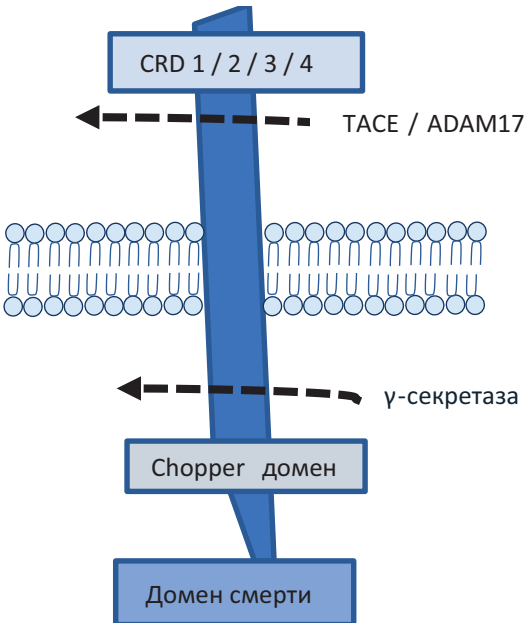


Рисунок 2 – Строение рецептора LNGFR.
Примечание: TACE / ADAM17 — фактор некроза опухоли-конвертирующий фермент; CRD — домен распознавания углеводов.

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-4-19

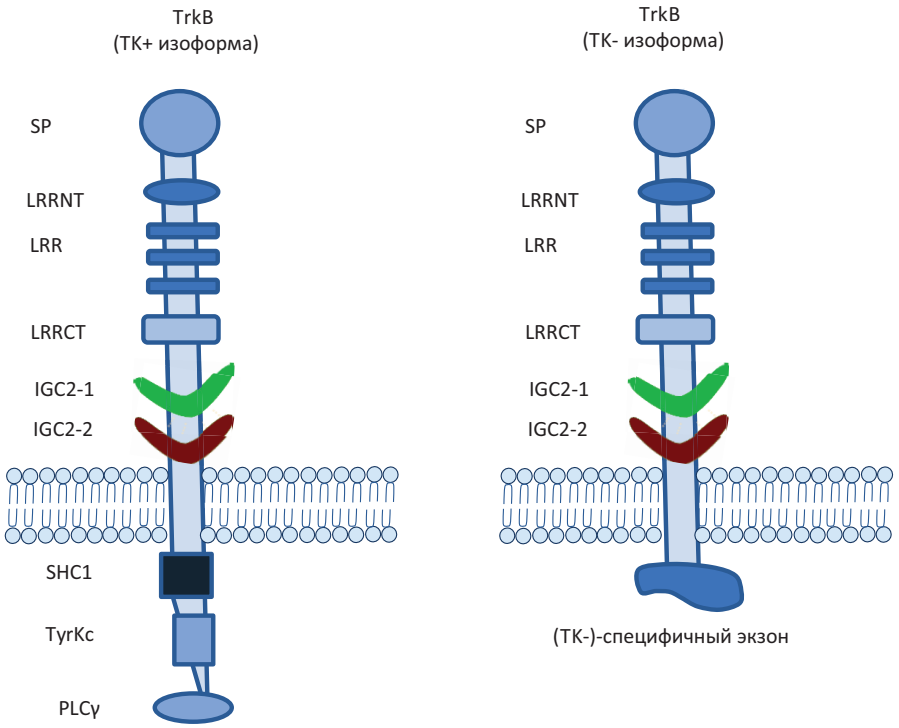


Рисунок 3 — Строение ТК+ и ТК- изоформ TrkB.

Примечание: SP —сигнальный пептид; PLC γ — фосфолипаза С (гамма); SHC — домен, гомологичный второму домену белка Src; LRRNT — богатые лейцином N-терминальные повторы; LRR —богатые лейцином повторы; LRRCT — богатые лейцином С-терминальные повторы; IGC2-1 и IGC2-2 — иммуноглобулин-подобные домены.

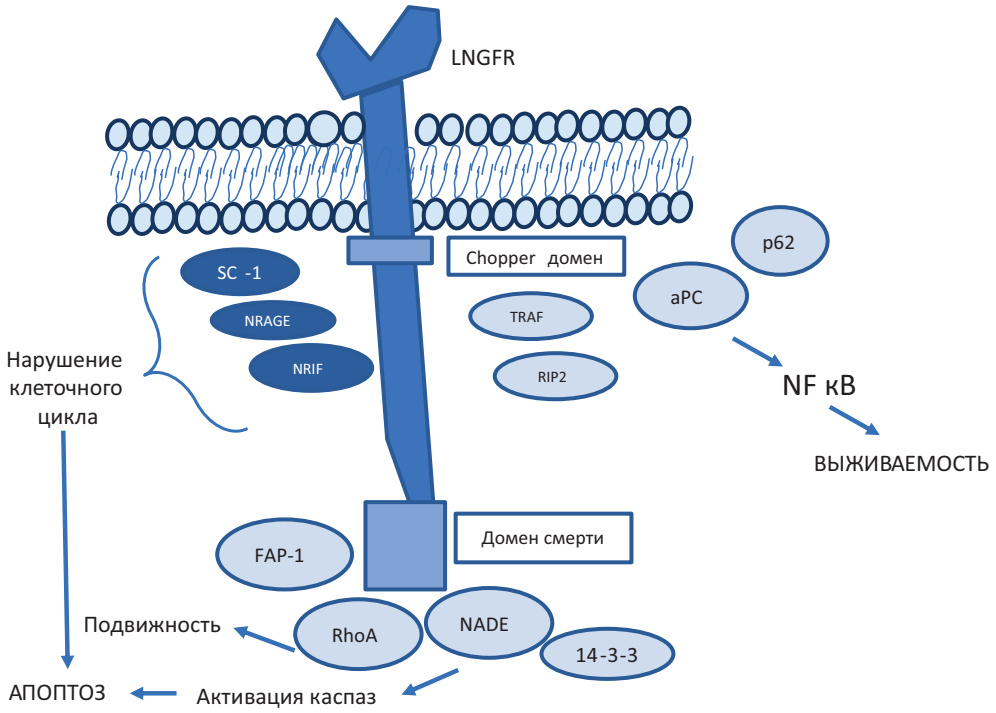


Рисунок 4 – Биохимические сигнальные пути LNGFR рецептора.

Примечание: LNGFR (NGFR) — рецептор фактора роста нервов; NT — нейротрофин; NRAGE — гомолог гена, кодирующего антиген меланомы, взаимодействующий с нейротрофиновым рецептором; NRIF — фактор, взаимодействующий с рецептором нейротрофина; aPC — активированный протеин; aPC — активный протеин С; NFκB — ядерный фактор каппа-легкой цепи-усилитель активированных В-клеток; TRAF — фактор, ассоциированный с рецептором TNF; RIPK2 — рецептор серин/треонин-протеинкиназы 2; RhoA — член семейства гомологов Ras A; FAP-1 — Fas-ассоциированная фосфатаза-1. При взаимодействии LNGFR с молекулами нейротрофинов (NGF, NT-3, BDNF, и NT-4/5), запускаются механизмы инициации апоптоза, путем активации рецептором сигнальных белков NRAGE, SC-1, NADE и NRIF. В некоторых случаях, при взаимодействии рецептора с лигандом запускаются механизмы, поддерживающие выживаемость нервных клеток посредством активации NFκB. Интеракция рецептора с сигнальным белком RhoA приводит к повышению подвижности клетки, так как одной из главных функций этого белка является регуляция функций белка актина.

Следующим перспективным агентом является 7,8-DHF (7,8-dihydroxyflavone) — TrkB агонист или «BDNF-миметик» [84], у которого обнаружили нейропротективное действие [85], как и у основной молекулы BDNF [86–88] плюс антидепрессивный эффект [89, 90]. В другом исследовании на животных [69] он также показал данный эффект, только уже и в отношении алкоголизма — у грызунов, получавших 7,8-DHF, при дальнейшем подсчёте пролиферирующих клеток зубчатой извилины (по уровню включения BrdU), уровень пролиферации оказался практически равен контрольной группе. Подобные результаты были получены и в поведенческих тестах, таких как «Уровень потребления сахарозы» и тест «Открытого поля». Опытная группа животных, получавшая и 7,8-DHF и алкогольсодержащий раствор, показывала результаты аналогичные контрольной группе мышей, которые не получали алкоголь. 7,8-DHF также показал способность возвращать к нормальным показателям уровень циркулирующего BDNF в крови и фосфорилированного TrkB (pTrkB) на мембранах клеток. В данный момент исследуется не только сам 7,8-DHF, но и близкие ему соединения, например, пролекарство R13, показавшее терапевтический эффект на моделях нейродегенеративных заболеваний [91] и другое соединение R7, являющееся самостоятельным агонистом TrkB и обладающее лучшими фармакокинетическими параметрами по сравнению с 7,8-DHF [92]. Несмотря на то, что фармакодинамика 7,8-DHF на человеке изучена не полностью, молекула всё равно считается высокоперспективным соединением [93].

Иным по строению, но схожим, по сути, BDNF-миметиком, является LM22A-4. В экспериментах *in vitro* он показал нейропротективное действие [94], а на животных моделях — снижал потребление алкоголя [95, 96].

Давно известным соединением, которое имеет сродство к тому же рецептору, что и BDNF, является антидепрессант и адъювантный анальгетик амитриптилин [97]. Те исследования, которые включали применение данного лекарственного средства при алкоголизме, были направлены на лечение именно коморбидных депрессивных расстройств, с не собственно аддиктивного эффекта алкоголя. Применение при синдроме зависимости от алкоголя ограничено из-за тяжёлых побочных эффектов и низкой переносимости у больных данным заболеванием [98].

Важным веществом, которое по своим характеристикам может быть использовано как нейропротектор у больных алкоголизмом, является синтетический стероидный препарат BNN-20 (сродство сразу к нескольким рецепторам: TrkA, TrkB и p75NTR). Есть опубликованные результаты его испытаний на различных животных моделях нейродегенеративных заболеваний [99, 100], но не на модели именно алкогольной зависимости, хотя, исходя из его механизма действия, данное вещество потенциально могло бы быть перспективным кандидатом для дальнейших испытаний.

Перспективным в свете лечения алкогольной зависимости и снижения нейротоксических эффектов алкоголя может стать деоксигедунин (deoxygedunin). Его нейропротекторное действие доказано в отношении нейронов чёрной субстанции при моделировании поражения избирательным токсином MPTP [101] и механическом повреждении нервных волокон [102].

В настоящее время одними из наиболее распространённых средств лечения алкоголизма является приём дисульфирама — устаревшего лекарственного препарата, блокатора антидиуретического гормона (АДГ). При его приёме метаболизм этилового спирта останавливается на стадии образования токсичного ацетальдегида — у пациента это выражается в гиперемии, тахикардии, рвоте и беспокойстве [103].

Поэтому алкоголизм, как социально значимое заболевание, должен изучаться как можно глубже. Необходимо уделять внимание не только поведенческим отклонениям [104], вызванным его употреблением [105–107], но необходимо также знать и молекулярные основы данного заболевания [108] — его предпосылки (в том числе и генетические [109–111]), биохимические изменения, происходящие в клетках [112], их последствия и способны коррекции.

В Российской Федерации ведутся разработки низкомолекулярных миметиков BDNF. В настоящее время проводятся исследования анксиолитической активности на грызунах в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» молекулы ГТС-201 [113, 114], что является важным, так как развитие алкоголизма часто связано с тревожными расстройствами. Отдельно проводились исследования потребления этанола, которые также показали наличие потенциального снижения алкоголь-мотивированного поведения [115]. Фармакокинетические и метаболомные исследования показали, что миметик ГТС-201 одновременно влияет и на повышение концентрации серотонина, дофамина в ЦНС и снижение кортизола в сыворотке крови [116].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение нейротрофиновой системы мозга открывает перспективы для создания инновационных и безопасных терапевтических стратегий в лечении алкогольной зависимости. Проведённый обзор источников за последние 40 лет помог установить, что по состоянию на 2025 год идентифицировано не менее 9 химических

соединений с потенциальной антиаддиктивной активностью, которые воздействуют на рецепторы и сигнальные каскады, связанные с BDNF.

Основываясь на полученных сведениях, можно сделать вывод о том, что BDNF и его сигнальные пути могут стать перспективными объектами для создания новых лекарственных препаратов, предназначенных для лечения алкогольной зависимости. Данный факт может значительно улучшить методы терапии алкоголизма и связанных с ним нейротоксических состояний.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

М.С. Халиманов — поиск и анализ источников литературы; Е.М. Григоревских — поиск и анализ источников литературы, систематизация информации, написание текста рукописи; С.И. Сологов — поиск и анализ источников литературы, систематизация информации, написание текста рукописи; К.А. Завадич — поиск и анализ источников литературы; Д.А. Тращенкова — поиск и анализ источников литературы, систематизация информации, написание текста рукописи; К.А. Татжикова — поиск и анализ источников литературы, систематизация информации, написание текста рукописи; Е.В. Поликарпов — поиск и анализ источников литературы, систематизация информации, написание текста рукописи; С.С. Сологова — систематизация информации, редактирование текста рукописи, Д.А. Кудлай — систематизация информации, редактирование текста рукописи; Е.А. Смолярчук — систематизация информации, редактирование текста рукописи.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hasirci A.S., Maldonado-Devincci A.M., Beattie M.C., O'Buckley T.K., Morrow A.L. Cellular GABAergic Neuroactive Steroid (3α,5α)-3-Hydroxy-Pregnan-20-One (3α,5α-THP) Immunostaining Levels Are Increased in the Ventral Tegmental Area of Human Alcohol Use Disorder Patients: A Postmortem Study // Alcohol Clin Exp Res. – 2017. – Vol. 41, No. 2. – P. 299–311. DOI: 10.1111/acer.13300
2. Shenoda B.B. An Overview of the Mechanisms of Abnormal GABAergic Interneuronal Cortical Migration Associated with Prenatal Ethanol Exposure // Neurochem Res. – 2017. – Vol. 42, No. 5. – P. 1279–1287. DOI: 10.1007/s11064-016-2169-5
3. Varodayan F.P., Soni N., Bajo M., Luu G., Madamba S.G., Schweitzer P., Parsons L.H., Roberto M. Chronic ethanol exposure decreases CB1 receptor function at GABAergic synapses in the rat central amygdala // Addict Biol. – 2016. – Vol. 21, No. 4. – P. 788–801. DOI: 10.1111/adb.12256
4. Uhrig S., Vandael D., Marcantoni A., Dedic N., Bilbao A., Vogt M.A., Hirth N., Broccoli L., Bernardi R.E., Schönig K., Gass P., Bartsch D., Spanagel R., Deussing J.M., Sommer W.H., Carbone E., Hansson A.C. Differential Roles for L-Type Calcium Channel Subtypes in Alcohol Dependence // Neuropsychopharmacology. – 2017. – Vol. 42, No. 5. – P. 1058–1069. DOI: 10.1038/npp.2016.266
5. Александровский В.Н., Остапенко Ю.Н., Гольдфарб Ю.С., Поцхверия М.М., Карева М.В. Острое отравление этиловым алкоголем (алкогольная кома) // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 357–365. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-4-357-365
6. Davis K.M, Wu J.Y. Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism // J Biomed Sci. – 2001. – Vol. 8, No. 1. – P. 7–19. DOI: 10.1007/BF02255966
7. Tsuchiya H. Biphasic effects of acetaldehyde-biogenic amine condensation products on membrane fluidity // J Pharm Pharmacol. – 2001. – Vol. 53, No. 1. – P. 121–127. DOI: 10.1211/0022357011775109
8. Quintanilla M.E., Rivera-Meza M., Berríos-Cárcamo P., Cassels B.K., Herrera-Marschitz M., Israel Y. (R)-Salsolinol, a product of ethanol metabolism, stereospecifically induces behavioral sensitization and leads to excessive alcohol intake // Addict Biol. – 2016. – Vol. 21, No. 6. – P. 1063–1071. DOI: 10.1111/adb.12268
9. Ito A., Jamal M., Ameno K., Tanaka N., Takakura A., Kawamoto T., Kitagawa K., Nakayama K., Matsumoto A., Miki T., Kinoshita H. Acetaldehyde administration induces salsolinol formation in vivo in the dorsal striatum of Aldh2-knockout and C57BL/6N mice // Neurosci Lett. – 2018. – Vol. 685. – P. 50–54. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.07.032
10. Marchitti S.A., Deitrich R.A., Vasiliou V. Neurotoxicity and Metabolism of the Catecholamine-Derived 3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyde and 3,4-Dihydroxyphenyl glycolaldehyde: The Role of Aldehyde Dehydrogenase // Pharmacological Reviews. – 2007. – Vol. 59, No. 2. – P. 125–150. DOI: 10.1124/pr.59.2.1
11. Базовкина Д.В., Кондаурова Е.М., Цыбко А.С., Ковецкая А.И., Ильчибаева Т.В., Науменко В.С. Влияние хронической алкоголизации на экспрессию гена нейротрофического фактора мозга (BDNF) и его рецепторов в мозге мышей с генетической

предрасположенностью к «депрессивно-подобному» поведению // Молекулярная биология. – 2017. – Т. 51, № 4. – С. 647–655. DOI: 10.7868/S002689841704005X

12. Barde Y.A., Edgar D., Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain // EMBO J. – 1982. – Vol. 1, No. 5. – P. 549–553. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1982.tb01207.x
13. Yang B., Ren Q., Zhang J.C., Chen Q.X., Hashimoto K. Altered expression of BDNF, BDNF pro-peptide and their precursor proBDNF in brain and liver tissues from psychiatric disorders: rethinking the brain-liver axis // Transl Psychiatry. – 2017. – Vol. 7, No. 5. – P. e1128. DOI: 10.1038/tp.2017.95
14. Dieni S., Matsumoto T., Dekkers M., Rauskolb S., Ionescu M.S., Deogracias R., Gundelfinger E.D., Kojima M., Nestel S., Frotscher M., Barde Y.A. BDNF and its pro-peptide are stored in presynaptic dense core vesicles in brain neurons // J Cell Biol. – 2012. – Vol. 196, No. 6. – P. 775–788. DOI: 10.1083/jcb.201201038
15. Guo J., Ji Y., Ding Y., Jiang W., Sun Y., Lu B., Nagappan G. BDNF pro-peptide regulates dendritic spines via caspase-3 // Cell Death Dis. – 2016. – Vol. 7, No. 6. – P. e2264. DOI: 10.1038/cddis.2016.166
16. Mizui T., Ishikawa Y., Kumanogoh H., Lume M., Matsumoto T., Hara T., Yamawaki S., Takahashi M., Shiosaka S., Itami C., Uegaki K., Saarma M., Kojima M. BDNF pro-peptide actions facilitate hippocampal LTD and are altered by the common BDNF polymorphism Val66Met // Proc Natl Acad Sci USA. – 2015. – Vol. 112, No. 23. – P. 3067–3074. DOI: 10.1073/pnas.1422336112
17. Borodinova A.A., Salozhin S.V. Differences in the Biological Functions of BDNF and proBDNF in the Central Nervous System // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2017. – Vol. 47, No. 3. – P. 251–265. DOI: 10.1007/s11055-017-0391-5
18. Pang P.T., Teng H.K., Zaitsev E., Woo N.T., Sakata K., Zhen S., Teng K.K., Yung W.H., Hempstead B.L., Lu B. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity // Science. – 2004. – Vol. 306, No. 5695. – P. 487–491. DOI: 10.1126/science.1100135
19. Je H.S., Yang F., Ji Y., Nagappan G., Hempstead B.L., Lu B. Role of pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) to mature BDNF conversion in activity-dependent competition at developing neuromuscular synapses // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2012. – Vol. 109, No. 39. – P. 15924–15929. DOI: 10.1073/pnas.1207767109
20. Autry A.E., Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders // Pharmacol Rev. – 2012. – Vol. 64, No. 2. – P. 238–258. DOI: 10.1124/pr.111.005108
21. Weidner K.L., Buenaventura D.F., Chadman K.K. Mice over-expressing BDNF in forebrain neurons develop an altered behavioral phenotype with age // Behav Brain Res. – 2014. – Vol. 268. – P. 222–228. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.04.025
22. Grünblatt E., Hupp E., Bambula M., Zehetmayer S., Jungwirth S., Tragl K.H., Fischer P., Riederer P. Association study of BDNF and CNTF polymorphism to depression in non-demented subjects of the “VITA” study // J Affect Disord. – 2006. – Vol. 96, No. 1-2. – P. 111–116. DOI: 10.1016/j.jad.2006.05.008
23. Hwang J.P., Tsai S.J., Hong C.J., Yang C.H., Lirng J.F., Yang Y.M. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic-factor gene is associated with geriatric depression // Neurobiol Aging. – 2006. – Vol. 27, No. 12. – P. 1834–1837. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.013
24. Shen T., You Y., Joseph C., Mirzaei M., Klistorner A., Graham S.L., Gupta V. BDNF Polymorphism: A Review of Its Diagnostic and Clinical Relevance in Neurodegenerative Disorders // Aging Dis. – 2018. – Vol. 9, No. 3. – P. 523–536. DOI: 10.14336/AD.2017.0717
25. Lim Y.Y., Hassenstab J., Cruchaga C., Goate A., Fagan A.M., Benzinger T.L., Maruff P., Snyder P.J., Masters C.L., Allegri R., Chhatwal J., Farlow M.R., Graff-Radford N.R., Laske C., Levin J., McDade E., Ringman J.M., Rossor M., Salloway S., Schofield P.R., Holtzman D.M., Morris J.C., Bateman R.J.; Dominantly Inherited Alzheimer Network. BDNF Val66Met moderates memory impairment, hippocampal function and tau in preclinical autosomal dominant Alzheimer’s disease // Brain. – 2016. – Vol. 139. – P. 2766–2777. DOI: 10.1093/brain/aww200
26. Borroni B., Grassi M., Archetti S., Costanzi C., Bianchi M., Caimi L., Caltagirone C., Di Luca M., Padovani A. BDNF genetic variations increase the risk of Alzheimer’s disease-related depression // J Alzheimers Dis. – 2009. – Vol. 18, No. 4. – P. 867–875. DOI: 10.3233/JAD-2009-1191
27. Lim Y.Y., Hassenstab J., Goate A., Fagan A.M., Benzinger T.L.S., Cruchaga C., McDade E., Chhatwal J., Levin J., Farlow M.R., Graff-Radford N.R., Laske C., Masters C.L., Salloway S., Schofield P., Morris J.C., Maruff P., Bateman R.J.; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Effect of BDNFVal66Met on disease markers in dominantly inherited Alzheimer’s disease // Ann Neurol. – 2018. – Vol. 84, No. 3. – P. 424–435. DOI: 10.1002/ana.25299
28. Zhang H., Ozbay F., Lappalainen J., Kranzler H.R., van Dyck C.H., Charney D.S., Price L.H., Southwick S., Yang B.Z., Rasmussen A., Gelernter J. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants and Alzheimer’s disease, affective disorders, posttraumatic stress disorder, schizophrenia, and substance dependence // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. – 2006. – Vol. 141B, No. 4. – P. 387–393. DOI: 10.1002/ajmg.b.30332
29. Lee B.G., Anastasia A., Hempstead B.L., Lee F.S., Blendy J.A. Effects of the BDNF Val66Met Polymorphism on Anxiety-Like Behavior Following Nicotine Withdrawal in Mice // Nicotine Tob Res. – 2015. – Vol. 17, No. 12. – P. 1428–1435. DOI: 10.1093/ntr/ntv047
30. Zhang X.Y., Chen D.C., Xiu M.H., Luo X., Zuo L., Haile C.N., Kosten T.A., Kosten T.R. BDNF Val66Met variant and smoking in a Chinese population // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, No. 12. – P. e53295. DOI: 10.1371/journal.pone.0053295
31. Phillips T.J., Kamens H.M., Wheeler J.M. Behavioral genetic contributions to the study of addiction-related amphetamine effects // Neurosci Biobehav Rev. – 2008. – Vol. 32, No. 4. – P. 707–759. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2007.10.008
32. Huret J.L., Ahmad M., Arsaban M., Bernheim A., Cigna J., Desangles F., Guignard J.C., Jacquemot-Perbal M.C., Labarussias M., Leberre V., Malo A., Morel-Pair C., Mossafa H., Potier J.C., Texier G., Viguié F., Yau Chun Wan-Senon S., Zasadzinski A., Dessen P. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and

haematology in 2013 // Nucleic Acids Res. – 2013. – Vol. 41. – P. 920–924. DOI: 10.1093/nar/gks1082

33. Ohira K., Hayashi M. A new aspect of the TrkB signaling pathway in neural plasticity // Curr Neuropharmacol. – 2009. – Vol. 7, No. 4. – P. 276–285. DOI: 10.2174/157015909790031210
34. Ohira K., Kumanogoh H., Sahara Y., Homma K.J., Hirai H., Nakamura S., Hayashi M. A truncated tropomyosin-related kinase B receptor, T1, regulates glial cell morphology via Rho GDP dissociation inhibitor 1 // J Neurosci. – 2005. – Vol. 25, No. 6. – P. 1343–1353. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4436-04.2005
35. Luberg K., Wong J., Weickert CS., Timmusk T. Human TrkB gene: novel alternative transcripts, protein isoforms and expression pattern in the prefrontal cerebral cortex during postnatal development // J Neurochem. – 2010. – Vol. 113, No. 4. – P. 952–964. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.06662.x
36. Wong J. Regulation of a TrkB Alternative Transcript by microRNAs // Dement Geriatr Cogn Dis Extra. – 2014. – Vol. 4, No. 3. – P. 364–374. DOI: 10.1159/000365917
37. Shen J., Maruyama I.N. Brain-derived neurotrophic factor receptor TrkB exists as a preformed dimer in living cells // J Mol Signal. 2012. – Vol. 7, No. 1. – P. 2. DOI: 10.1186/1750-2187-7-2
38. Diniz C.R.A.F., Casarotto P.C., Fred S.M., Biojone C., Castrén E., Joca S.R.L. Antidepressant-like effect of losartan involves TRKB transactivation from angiotensin receptor type 2 (AGTR2) and recruitment of FYN // Neuropharmacology. – 2018. – Vol. 135. – P. 163–171. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.03.011
39. Philo J., Talvenheimo J., Wen J., Rosenfeld R., Welcher A., Arakawa T. Interactions of neurotrophin-3 (NT-3), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and the NT-3. BDNF heterodimer with the extracellular domains of the TrkB and TrkC receptors // J Biol Chem. – 1994. – Vol. 269, No. 45. – P. 27840–27846.
40. Jang S.W., Liu X., Chan C.B., Weinshenker D., Hall R.A., Xiao G., Ye K. Amitriptyline is a TrkA and TrkB receptor agonist that promotes TrkA/TrkB heterodimerization and has potent neurotrophic activity // Chem Biol. – 2009. – Vol. 16, No. 6. – P. 644–656. DOI: 10.1016/j.chembiol.2009.05.010
41. Fenner B.M. Truncated TrkB: beyond a dominant negative receptor // Cytokine Growth Factor Rev. – 2012. – Vol. 23, No. 1-2. – P. 15–24. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2012.01.002
42. Vidaurre Ó., Gascón S., Deogracias R., Cuadrado E., Montaner J., Rodríguez-Peña Á., Díaz-Guerra M. Imbalance of neurotrophin receptor isoforms TrkB-FL/TrkB-T1 induces neuronal death in excitotoxicity // Cell Death Dis. 2012. – Vol. 3. – P. e256. DOI: 10.1038/cddis.2011.143
43. Carim-Todd L., Bath K.G., Fulgenzi G., Yanpallewar S., Jing D., Barrick C.A., Becker J., Buckley H., Dorsey S.G., Lee F.S., Tessarollo L. Endogenous truncated TrkB.T1 receptor regulates neuronal complexity and TrkB kinase receptor function in vivo // J Neurosci. – 2009. – Vol. 29, No. 3. – P. 678–685. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5060-08.2009
44. Torres C.M., Siebert M., Bock H., Mota S.M., Krammer B.R., Duarte J.Á., Bragatti J.A., Castan J.U., de Castro L.A., Saraiva-Pereira M.L., Bianchin M.M. NTRK2 (TrkB gene) variants and temporal lobe epilepsy: A genetic association study // Epilepsy Res. – 2017. – Vol. 137. – P. 1–8. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.08.010
45. Torres C.M., Siebert M., Bock H., Mota S.M., Castan J.U., Scornavacca F., de Castro L.A., Saraiva-Pereira M.L., Bianchin M.M. Tyrosine receptor kinase B gene variants (NTRK2 variants) are associated with depressive disorders in temporal lobe epilepsy // Epilepsy Behav. – 2017. – Vol. 71. – P. 65–72. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.03.030
46. Deflesselle E., Colle R., Rigal L., David D.J., Vievard A., Martin S., Becquemont L., Verstuyft C., Corruble E. The TRKB rs2289656 genetic polymorphism is associated with acute suicide attempts in depressed patients: A transversal case control study // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, No. 10. – P. e0205648. DOI: 10.1371/journal.pone.0205648
47. Harada T., Yatabe Y., Takeshita M., Koga T., Yano T., Wang Y., Giaccone G. Role and relevance of TrkB mutations and expression in non-small cell lung cancer // Clin Cancer Res. – 2011. – Vol. 17, No. 9. – P. 2638–2645. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3034
48. Deihimi S., Lev A., Slifker M., Shagisultanova E., Xu Q., Jung K., Vijayvergia N., Ross E.A., Xiu J., Swensen J., Gatalica Z., Andrake M., Dunbrack R.L., El-Deiry W.S. BRCA2, EGFR, and NTRK mutations in mismatch repair-deficient colorectal cancers with MSH2 or MLH1 mutations // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, No. 25. – P. 39945–39962. DOI: 10.18632/oncotarget.18098
49. Wislet S., Vandervelden G., Rogister B. From Neural Crest Development to Cancer and Vice Versa: How p75NTR and (Pro)neurotrophins Could Act on Cell Migration and Invasion? // Front Mol Neurosci. – 2018. – Vol. 11. – P. 244. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00244
50. Hempstead B.L. The many faces of p75NTR // Curr Opin Neurobiol. – 2002. – Vol. 12, No. 3. – P. 260–267. DOI: 10.1016/s0959-4388(02)00321-5
51. Chittka A., Arevalo JC., Rodriguez-Guzman M., Pérez P., Chao M.V., Sendtner M. The p75NTR-interacting protein SC1 inhibits cell cycle progression by transcriptional repression of cyclin E // J Cell Biol. – 2004. – Vol. 164, No. 7. – P. 985–996. DOI: 10.1083/jcb.200301106
52. Tong X., Xie D., Roth W., Reed J., Koeffler H.P. NADE (p75NTR-associated cell death executor) suppresses cellular growth in vivo // Int J Oncol. – 2003. – Vol. 22, No. 6. – P. 1357–1362.
53. Salehi A.H., Roux P.P., Kubu C.J., Zeindler C., Bhakar A., Tannis L.L., Verdi J.M., Barker P.A. NRAGE, a novel MAGE protein, interacts with the p75 neurotrophin receptor and facilitates nerve growth factor-dependent apoptosis // Neuron. – 2000. – Vol. 27, No. 2. – P. 279–288. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)00036-2
54. Coulson E.J., Reid K., Shipham K.M., Morley S., Kilpatrick T.J., Bartlett P.F. The role of neurotransmission and the Chopper domain in p75 neurotrophin receptor death signaling // Prog Brain Res. –2004. – Vol. 146. – P. 41–62. DOI: 10.1016/S0079-6123(03)46003-2
55. Lewin G.R., Mendell L.M. Nerve growth factor and nociception // Trends Neurosci. – 1993. – Vol. 16, No. 9. – P. 353–359. DOI: 10.1016/0166-2236(93)90092-z
56. Restivo G., Diener J., Cheng P.F., Kiowski G., Bonalli M., Biedermann T., Reichmann E., Levesque M.P., Dummer R., Sommer L. Low neurotrophin receptor CD271 regulates phenotype switching in melanoma // Nat Commun. – 2017. – Vol. 8, No. 1. – P. 1988. DOI: 10.1038/s41467-017-01573-6. Erratum in: Nat Commun. – 2018. – Vol. 9, No. 1. – P. 314. DOI: 10.1038/s41467-018-02850-8

57. Schmieg N., Thomas C., Yabe A., Lynch D.S., Iglesias T., Chakravarty P., Schiavo G. Novel Kidins220/ARMS Splice Isoforms: Potential Specific Regulators of Neuronal and Cardiovascular Development // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, No. 6. – P. e0129944. DOI: 10.1371/journal.pone.0129944
58. Faulkner S., Jobling P., Rowe C.W., Rodrigues Oliveira S.M., Roselli S., Thorne R.F., Oldmeadow C., Attia J., Jiang C.C., Zhang X.D., Walker M.M., Hondermarck H. Neurotrophin Receptors TrkA, p75NTR, and Sortilin Are Increased and Targetable in Thyroid Cancer // Am J Pathol. – 2018. – Vol. 188, No. 1. – P. 229–241. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.09.008
59. Liao Y.H., Hsu S.M., Yang H.L., Tsai M.S., Huang P.H. Upregulated ankyrin repeat-rich membrane spanning protein contributes to tumour progression in cutaneous melanoma // Br J Cancer. – 2011. – Vol. 104, No. 6. – P. 982–988. DOI: 10.1038/bjc.2011
60. De la Cruz-Morcillo M.A., Berger J., Sánchez-Prieto R., Saada S., Naves T., Guillaudeau A., Perraud A., Sindou P., Lacroix A., Descazeaud A., Lalloué F., Jauberteau M.O. p75 neurotrophin receptor and pro-BDNF promote cell survival and migration in clear cell renal cell carcinoma // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, No. 23. – P. 34480–34497. DOI: 10.18632/oncotarget.8911
61. Fei D., Huang T., Krimm R.F. The neurotrophin receptor p75 regulates gustatory axon branching and promotes innervation of the tongue during development // Neural Dev. – 2014. – Vol. 9. – P. 15. DOI: 10.1186/1749-8104-9-15
62. Sato T., Doi K., Taniguchi M., Yamashita T., Kubo T., Tohyama M. Progressive hearing loss in mice carrying a mutation in the p75 gene // Brain Res. – 2006. – Vol. 1091, No. 1. – P. 224–234. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.12.104
63. Sánchez E., Bergareche A., Krebs C.E., Gorostidi A., Makarov V., Ruiz-Martinez J., Chorny A., Lopez de Munain A., Marti-Masso J.F., Paisán-Ruiz C. SORT1 Mutation Resulting in Sortilin Deficiency and p75(NTR) Upregulation in a Family With Essential Tremor // ASN Neuro. – 2015. – Vol. 7, No. 4. – P. 1759091415598290. DOI: 10.1177/1759091415598290
64. Silva-Peña D., García-Marchena N., Alén F., Araos P., Rivera P., Vargas A., García-Fernández M.I., Martín-Velasco A.I., Villanúa MÁ., Castilla-Ortega E., Santín L., Pavón F.J., Serrano A., Rubio G., Rodríguez de Fonseca F., Suárez J. Alcohol-induced cognitive deficits are associated with decreased circulating levels of the neurotrophin BDNF in humans and rats // Addict Biol. – 2019. – Vol. 24, No. 5. – P. 1019–1033. DOI: 10.1111/adb.12668
65. Lin G., Zhang H., Sun F., Lu Z., Reed-Maldonado A., Lee Y.C., Wang G., Banie L., Lue T.F. Brain-derived neurotrophic factor promotes nerve regeneration by activating the JAK/STAT pathway in Schwann cells // Transl Androl Urol. – 2016. – Vol. 5, No. 2. – P. 167–175. DOI: 10.21037/tau.2016.02.03
66. Donnelly C.R., Gabreski N.A., Suh E.B., Chowdhury M., Pierchala B.A. Non-canonical Ret signaling augments p75-mediated cell death in developing sympathetic neurons // J Cell Biol. – 2018. – Vol. 217, No. 9. – P. 3237–3253. DOI: 10.1083/jcb.201703120
67. Shojaei S., Ghavami S., Panjehshahin M.R., Owji A.A. Effects of Ethanol on the Expression Level of Various BDNF mRNA Isoforms and Their Encoded Protein in the Hippocampus of Adult and Embryonic Rats // Int J Mol Sci. – 2015. – Vol. 16, No. 12. – P. 30422–30437. DOI: 10.3390/ijms161226242
68. Nair B., Wong-Riley M.T. Transcriptional Regulation of Brain-derived Neurotrophic Factor Coding Exon IX: ROLE OF NUCLEAR RESPIRATORY FACTOR 2 // J Biol Chem. 2016. – Vol. 291, No. 43. – P. 22583–22593. DOI: 10.1074/jbc.M116.742304
69. Briones T.L., Woods J. Chronic binge-like alcohol consumption in adolescence causes depression-like symptoms possibly mediated by the effects of BDNF on neurogenesis // Neuroscience. – 2013. – Vol. 254. – P. 324–334. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.09.031
70. Heberlein A., Muschler M., Wilhelm J., Frieling H., Lenz B., Gröschl M., Kornhuber J., Bleich S., Hillemacher T. BDNF and GDNF serum levels in alcohol-dependent patients during withdrawal // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 34, No. 6. – P. 1060–1064. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.025
71. Huang M.C., Chen C.H., Chen C.H., Liu S.C., Ho C.J., Shen W.W., Leu S.J. Alterations of serum brain-derived neurotrophic factor levels in early alcohol withdrawal // Alcohol Alcohol. – 2008. – Vol. 43, No. 3. – P. 241–245. DOI: 10.1093/alcalc/agm172
72. Schunck R.V., Torres I.L., Laste G., de Souza A., Macedo I.C., Valle M.T., Salomón J.L., Moreira S., Kuo J., Arbo M.D., Dallegrave E., Leal M.B. Protracted alcohol abstinence induces analgesia in rats: Possible relationships with BDNF and interleukin-10 // Pharmacol Biochem Behav. – 2015. – Vol. 135. – P. 64–69. DOI: 10.1016/j.pbb.2015.05.011
73. Hatami H., Oryan S., Semnanian S., Kazemi B., Bandepour M., Ahmadiani A. Alterations of BDNF and NT-3 genes expression in the nucleus paragigantocellularis during morphine dependency and withdrawal // Neuropeptides. – 2007. – Vol. 41, No. 5. – P. 321–328. DOI: 10.1016/j.npep.2007.04.007
74. Filip M., Faron-Górecka A., Kuśmider M., Gołda A., Frankowska M., Dziedzicka-Wasylewska M. Alterations in BDNF and trkB mRNAs following acute or sensitizing cocaine treatments and withdrawal // Brain Res. – 2006. – Vol. 1071, No. 1. – P. 218–225. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.11.099
75. Roni M.A., Rahman S. The effects of lobeline on nicotine withdrawal-induced depression-like behavior in mice // Psychopharmacology (Berl). – 2014. – Vol. 231, No. 15. – P. 2989–2998. DOI: 10.1007/s00213-014-3472-y
76. Sasi M., Vignoli B., Canossa M., Blum R. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling // Pflugers Arch. – 2017. – Vol. 469, No. 5-6. – P. 593–610. DOI: 10.1007/s00424-017-1964-4. Erratum in: Pflugers Arch. – 2017. – Vol. 469, No. 5-6. – P. 611. DOI: 10.1007/s00424-017-1971-5
77. Park H., Poo M.M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function // Nat Rev Neurosci. – 2013. – Vol. 14, No. 1. – P. 7–23. DOI: 10.1038/nrn3379
78. Conner J.M., Lauterborn J.C., Yan Q., Gall C.M., Varon S. Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: evidence for anterograde axonal transport // J Neurosci. – 1997. – Vol. 17, No. 7. – P. 2295–2313. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.17-07-02295.1997
79. Hing B., Sathyaputri L., Potash J.B. A comprehensive

review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. – 2018. – Vol. 177, No. 2. – P. 143–167. DOI: 10.1002/ajmg.b.32616

80. Bai Y.Y., Ruan C.S., Yang C.R., Li J.Y., Kang Z.L., Zhou L., Liu D., Zeng Y.Q., Wang T.H., Tian C.F., Liao H., Bobrovskaya L., Zhou X.F. ProBDNF Signaling Regulates Depression-Like Behaviors in Rodents under Chronic Stress // Neuropsychopharmacology. – 2016. – Vol. 41, No. 12. – P. 2882–2892. DOI: 10.1038/npp.2016.100
81. Aicardi G., Argilli E., Cappello S., Santi S., Riccio M., Thoenen H., Canossa M. Induction of long-term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor // Proc Natl Acad Sci USA. – 2004. – Vol. 101, No. 44. – P. 15788–15792. DOI: 10.1073/pnas.0406960101
82. Raivio N., Miettinen P., Kiianmaa K. Innate BDNF expression is associated with ethanol intake in alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats // Brain Res. – 2014. – Vol. 1579. – P. 74–83. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.07.006
83. Truitt W.A., Hauser S.R., Deehan G.A. Jr., Toalston J.E., Wilden J.A., Bell R.L., McBride W.J., Rodd Z.A. Ethanol and nicotine interaction within the posterior ventral tegmental area in male and female alcohol-preferring rats: evidence of synergy and differential gene activation in the nucleus accumbens shell // Psychopharmacology (Berl). – 2015. – Vol. 232, No. 3. – P. 639–649. DOI: 10.1007/s00213-014-3702-3
84. Liu X., Obianyo O., Chan C.B., Huang J., Xue S., Yang J.J., Zeng F., Goodman M., Ye K. Biochemical and biophysical investigation of the brain-derived neurotrophic factor mimetic 7,8-dihydroxyflavone in the binding and activation of the TrkB receptor // J Biol Chem. – 2014. – Vol. 289, No. 40. – P. 27571–27584. DOI: 10.1074/jbc.M114.562561
85. Wu C.H., Hung T.H., Chen C.C., Ke C.H., Lee C.Y., Wang P.Y., Chen S.F. Post-injury treatment with 7,8-dihydroxyflavone, a TrkB receptor agonist, protects against experimental traumatic brain injury via PI3K/Akt signaling // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, No. 11. – P. e113397. DOI: 10.1371/journal.pone.0113397
86. Uluc K., Kendigelen P., Fidan E., Zhang L., Chanana V., Kintner D., Akture E., Song C., Ye K., Sun D., Ferrazzano P., Cengiz P. TrkB receptor agonist 7, 8 dihydroxyflavone triggers profound gender-dependent neuroprotection in mice after perinatal hypoxia and ischemia // CNS Neurol Disord Drug Targets. – 2013. – Vol. 12, No. 3. – P. 360–370. DOI: 10.2174/18715273113129990061
87. Zhang Z., Liu X., Schroeder J.P., Chan C.B., Song M., Yu S.P., Weinshenker D., Ye K. 7,8-dihydroxyflavone prevents synaptic loss and memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease // Neuropsychopharmacology. – 2014. – Vol. 39, No. 3. – P. 638–650. DOI: 10.1038/npp.2013.243
88. Chen L., Gao X., Zhao S., Hu W., Chen J. The Small-Molecule TrkB Agonist 7, 8-Dihydroxyflavone Decreases Hippocampal Newborn Neuron Death After Traumatic Brain Injury // J Neuropathol Exp Neurol. – 2015. – Vol. 74, No. 6. – P. 557–567. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000199
89. Nie S., Ma K., Sun M., Lee M., Tan Y., Chen G., Zhang Z., Zhang Z., Cao X. 7,8-Dihydroxyflavone Protects Nigrostriatal Dopaminergic Neurons from Rotenone-Induced Neurotoxicity in Rodents // Parkinsons Dis. – 2019. – Vol. 2019. – P. 9193534. DOI: 10.1155/2019/9193534
90. Liu X., Qi Q., Xiao G., Li J., Luo H.R., Ye K. O-methylated metabolite of 7,8-dihydroxyflavone activates TrkB receptor and displays antidepressant activity // Pharmacology. – 2013. – Vol. 91, No. 3-4. – P. 185–200. DOI: 10.1159/000346920
91. Chen C., Wang Z., Zhang Z., Liu X., Kang S.S., Zhang Y., Ye K. The prodrug of 7,8-dihydroxyflavone development and therapeutic efficacy for treating Alzheimer's disease // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2018. – Vol. 115, No. 3. – P. 578–583. DOI: 10.1073/pnas.1718683115
92. US Patent 2015/0274692 A1. 7,8-dihydoxyflavone and 7,8-substituted flavone derivatives, compositions, and methods related thereto. Keqiang Ye, inventor.
93. Liu C., Chan C.B., Ye K. 7,8-dihydroxyflavone, a small molecular TrkB agonist, is useful for treating various BDNF-implicated human disorders // Transl Neurodegener. – 2016. – Vol. 5. – P. 2. DOI: 10.1186/s40035-015-0048-7
94. Massa S.M., Yang T., Xie Y., Shi J., Bilgen M., Joyce J.N., Nehama D., Rajadas J., Longo F.M. Small molecule BDNF mimetics activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents // J Clin Invest. – 2010. – Vol. 120, No. 5. – P. 1774–1785. DOI: 10.1172/JCI41356
95. Pandey S.C. A Critical Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Alcohol Consumption // Biol Psychiatry. – 2016. – Vol. 79, No. 6. – P. 427–429. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.12.020
96. Warnault V., Darcq E., Morisot N., Phamluong K., Wilbrecht L., Massa S.M., Longo F.M., Ron D. The BDNF Valine 68 to Methionine Polymorphism Increases Compulsive Alcohol Drinking in Mice That Is Reversed by Tropomyosin Receptor Kinase B Activation // Biol Psychiatry. – 2016. – Vol. 79, No. 6. – P. 463–473. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.06.007
97. Zheng X., Chen F., Zheng T., Huang F., Chen J., Tu W. Amitriptyline Activates TrkA to Aid Neuronal Growth and Attenuate Anesthesia-Induced Neurodegeneration in Rat Dorsal Root Ganglion Neurons // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, No. 18. – P. e3559. DOI: 10.1097/MD.0000000000003559
98. Altintoprak A.E., Zorlu N., Coskunol H., Akdeniz F., Kitapcioglu G. Effectiveness and tolerability of mirtazapine and amitriptyline in alcoholic patients with co-morbid depressive disorder: a randomized, double-blind study // Hum Psychopharmacol. – 2008. – Vol. 23, No. 4. – P. 313–319. DOI: 10.1002/hup.935
99. Bennett J.P. Jr., O'Brien L.C., Brohawn D.G. Pharmacological properties of microneurotrophin drugs developed for treatment of amyotrophic lateral sclerosis // Biochem Pharmacol. – 2016. – Vol. 117. – P. 68–77. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.08.001
100. Botsakis K., Mourtzi T., Panagiotakopoulou V., Vreka M., Stathopoulos G.T., Pediaditakis I., Charalampopoulos I., Gravanis A., Delis F., Antoniou K., Zisimopoulos D., Georgiou C.D., Panagopoulos N.T., Matsokis N., Angelatou F. BNN-20, a synthetic microneurotrophin, strongly protects dopaminergic neurons in the "weaver" mouse, a genetic model of dopamine-denervation, acting through the TrkB neurotrophin receptor //

Neuropharmacology. – 2017. – Vol. 121. – P. 140–157. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.04
101. Nie S., Xu Y., Chen G., Ma K., Han C., Guo Z., Zhang Z., Ye K., Cao X. Small molecule TrkB agonist deoxygedunin protects nigrostriatal dopaminergic neurons from 6-OHDA and MPTP induced neurotoxicity in rodents // Neuropharmacology. – 2015. – Vol. 99. – P. 448–458. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.08.016
102. English A.W., Liu K., Nicolini J.M., Mulligan A.M., Ye K. Small-molecule trkB agonists promote axon regeneration in cut peripheral nerves // Proc Natl Acad Sci USA. – 2013. – Vol. 110, No. 40. – P. 16217–16222. DOI: 10.1073/pnas.1303646110
103. Bell R.G. Alcohol dependence: disulfiram implants // Can Med Assoc J. – 1977. – Vol. 116, No. 12. – P. 1333–1335.
104. Corbin W.R., Cronce J.M. Effects of alcohol, initial gambling outcomes, impulsivity, and gambling cognitions on gambling behavior using a video poker task // Exp Clin Psychopharmacol. – 2017. – Vol. 25, No. 3. – P. 175–185. DOI: 10.1037/pha0000125
105. Sayette M.A. The effects of alcohol on emotion in social drinkers. Behav Res Ther. 2017. – Vol. 88. – P. 76–89. DOI: 10.1016/j.brat.2016.06.005
106. Westman J.G., Bujarski S., Ray L.A. Impulsivity Moderates Subjective Responses to Alcohol in Alcohol-Dependent Individuals // Alcohol Alcohol. – 2017. – Vol. 52, No. 2. – P. 249–255. DOI: 10.1093/alcalc/agw096
107. Steele C.M., Southwick L. Alcohol and social behavior I: The psychology of drunken excess // J Pers Soc Psychol. – 1985. – Vol. 48, No. 1. – P. 18–34. DOI: 10.1037//0022-3514.48.1.18
108. Suchankova P., Yan J., Schwandt M.L., Stangl B.L., Jerlhag E., Engel J.A., Hodgkinson C.A., Ramchandani V.A., Leggio L. The Leu72Met Polymorphism of the Prepro-ghrelin Gene is Associated With Alcohol Consumption and Subjective Responses to Alcohol: Preliminary Findings // Alcohol Alcohol. – 2017. – Vol. 52, No. 4. – P. 425–430. DOI: 10.1093/alcalc/agx021
109. Palmisano M., Pandey S.C. Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders // Alcohol. 2017. – Vol. 60. – P. 7–18. DOI: 10.1016/j.alcohol.2017.01.001
110. Heberlein A., Büscher P., Schuster R., Kleimann A., Lichtinghagen R., Rhein M., Kornhuber J., Bleich S., Frieling H., Hillemacher T. Do changes in the BDNF promoter methylation indicate the risk of alcohol relapse? // Eur Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 25, No. 11. – P. 1892–1897. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.08.018
111. Dalvie S., Stein D.J., Koenen K., Cardenas V., Cuzen N.L., Ramesar R., Fein G., Brooks S.J. The BDNF p.Val66Met polymorphism, childhood trauma, and brain volumes in adolescents with alcohol abuse // BMC Psychiatry. – 2014. – Vol. 14. – P. 328. DOI: 10.1186/s12888-014-0328-2
112. Mahnke A.H., Miranda R.C., Homanics G.E. Epigenetic mediators and consequences of excessive alcohol consumption // Alcohol. – 2017. – Vol. 60. – P. 1–6. DOI: 10.1016/j.alcohol.2017.02.357
113. Колик Л.Г., Надорова А.В., Григоревских Е.М., Сазонова Н.М., Гудашева Т.А. Анксиолитическое действие дипептидного миметика 2-й петли BDNF у «взрослых» животных // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2024. – Т. 177, № 4. – С. 466–470. DOI: 10.47056/0365-9615-2024-177-4-466-470
114. Колик Л.Г., Надорова А.В., Григоревских Е.М., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Экспериментальное изучение анксиолитической активности низкомолекулярных миметиков 1-й, 2-й и 4-й петель мозгового нейротрофического фактора // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83, № 11. – С. 3–7. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-11-3-7
115. Надорова А.В., Григоревских Е.М., Тарасюк А.В., Сазонова Н.М., Колик Л.Г. Оценка фармакологической безопасности нового дипептидного миметика 2-й петли BDNF при совместном введении с этанолом // Фармакокинетика и Фармакодинамика. – 2022. – Т. 4. – С. 55-61. DOI: 10.37489/2587-7836-2022-4-55-61
116. Markin P.A., Moskaleva N.E., Lebedeva S.A., Kozin S.V., Grigorevskikh E.M., Kolik L.G., Gudasheva T.A., Appolonova S.A. Pharmacokinetic and neurotransmitter metabolomics study of GTS-201, a dipeptide mimetic of the brain-derived neurotropic factor in rats // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2023. – Vol. 223. – P. 115125. DOI: 10.1016/j.jpba.2022.115125

АВТОРЫ

Халиманов Михаил Сергеевич — студент Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0009-0002-2686-4803. E-mail: misha-khalimanov@mail.ru

Григоревских Екатерина Михайловна — старший преподаватель кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-4290-4396. E-mail: grigorevskikh_e_m@staff.sechenov.ru

Завадич Ксения Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-4792-7132. E-mail: kzavadich@mail.ru

Сологов Сергей Игоревич — студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0009-0001-8420-6852. E-mail: Sergey.sologov@yandex.ru

Тращенкова Дарья Александровна — ассистент кафедры фармакологии Института Фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-3330-0459. E-mail: trashchenkova_d_a@staff.sechenov.ru

Татжикова Кристина Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-4-19

Университет). ORCID ID: 0000-0003-3757-8757. E-mail: tatzhikova_k_a@staff.sechenov.ru

Поликарпов Евгений Валерьевич — ассистент кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0001-7001-1918. E-mail: polikarpov_e_v@staff.sechenov.ru

Сологова Сусанна Сергеевна — кандидат биологических наук, доц., зав. учебной частью кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-8526-7147. E-mail: sologova_s_s@staff.sechenov.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); член-корреспондент РАН. ORCID ID: 0000-0003-1878-4467. E-mail: kudlay_d_a@staff.sechenov.ru

Смолярчук Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-2615-7167. E-mail: smolyarchuk_e_a@staff.sechenov.ru

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Научно-практический журнал
ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
(PHARMACY & PHARMACOLOGY)

УДК 616.33-0006.04:616.13/.14

Check for updates
CC BY

Рациональный подход к редукции дозы ингибиторов CDK4/6 при лечении пациентов с распространённым раком молочной железы: описательный обзор

И.Н. Дьяков[1,2], С.К. Зырянов[3,4]

[1] Автономная некоммерческая организация «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»,
Россия, 109052, г. Москва, ул. Подъёмная, д. 12, стр. 1
[2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»,
Россия, 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5А
[3] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[4] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»,
Россия, 127015, г. Москва, ул. Писцовая, д. 10

E-mail: dyakov.ilya@npcpharmec.ru

Получена 03.01.2024 После рецензирования 28.02.2024 Принята к печати 06.03.2024

Применение ингибиторов CDK4/6 при лечении HR$^+$/HER2$^-$ рака молочной железы (РМЖ) в последние годы получает все большее распространение. При оценке безопасности ингибиторов CDK4/6 было установлено, что в процессе терапии значительному числу пациентов требуется снижение первоначальной дозы препарата в связи с нежелательными явлениями (редукция дозы). Однако публикации, обобщающие такие данные отсутствуют. При этом время до редукции дозы, ее этапность, могут значительно влиять на процесс организации лекарственного обеспечения пациентов препаратами этой группы, оказывая экономический и административный эффект на систему здравоохранения. В связи с этим, проведение обзора представленных в литературе результатов применения ингибиторов CDK4/6, описывающих особенности снижения дозы, своевременно и актуально.

Цель. Провести обзор литературы с целью обобщения и систематизации результатов применения ингибиторов CDK4/6, описывающих особенности редукции дозы.

Материалы и методы. Поиск литературы проводился в базах данных MedLine (PubMed) и Google Scholar с января 2016 по январь 2024 года. Литературный поиск был проведён по следующим поисковым запросам: «ribociclib OR palbociclib OR abemaciclib» AND «breast cancer and randomized clinical trial», «CDK4/6 inhibitors OR cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors» AND «metastatic breast cancer» AND «real-world» AND «dose Intensity OR dose reduction». В результате поиска было найдено 384 публикации, в финальный анализ попали 15 публикаций. Систематизацию данных о редукции доз проводили по следующим критериям: доля пациентов, которым выполнена первая и, при наличии, вторая редукция, время до редукции дозы, интенсивность дозирования.

Результаты. Анализ данных рандомизированных клинических исследований показал, что снижение дозы потребовалось 31,8–57,4% пациентам при применении ингибиторов CDK4/6. При этом 17,4–40% пациентам было проведено второе снижение дозы. Медианное время до первого этапа редукции составило от 1,2 до 3,2 мес. Медиана относительной эффективности дозы находилась в интервале от 66,3 до 93,0%. По результатам анализа данных реальной клинической практики — 28,1–59,1% пациентам была проведена редукция дозы. При этом первый этап редукции осуществлялся на 1–3 мес. терапии, а второй — на 4–17 мес. с момента начала лечения.

Заключение. Проведён обзор литературы для систематизации результатов применения ингибиторов CDK4/6, описывающих особенности редукции дозы. Примерно до 60% пациентов нуждаются в проведении редукции дозы вне зависимости от выбранного ингибитора CDK4/6. Данные о частоте и времени до снижения дозы разнятся, следовательно, необходимость редукции у отдельного пациента может возникнуть в любой момент, что может затруднять процесс планирования обеспечения препаратами противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: HR$^+$/HER2$^-$; рак молочной железы; ингибитор CDK4/6; абемациклиб; палбоциклиб; рибоциклиб; редукция дозы

Список сокращений: РМЖ — рак молочной железы; HR — рецептор гормона; HER2 — рецептор эпидермального фактора роста, тип 2; EGFR — рецептор эпидермального фактора роста; РКИ — рандомизированное клиническое исследование; CDK — D-циклин-зависимая киназа; Rb — ретинобластома.

Для цитирования: И.Н. Дьяков, С.К. Зырянов. Рациональный подход к редукции дозы ингибиторов CDK4/6 при лечении пациентов с распространенным раком молочной железы: описательный обзор. *Фармация и фармакология.* 2025;13(1):20-30. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-1-20-30

© И.Н. Дьяков, С.К. Зырянов, 2025

For citation: I.N. Dyakov, S.K. Zyryanov. A rational approach to dose reduction of CDK4/6 inhibitors in the treatment of patients with advanced breast cancer: A narrative Review. *Pharmacy & Pharmacology.* 2025;13(1):20-30. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-1-20-30

Scientific and Practical Journal
PHARMACY & PHARMACOLOGY
(ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ)

REVIEWS

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-20-30

A rational approach to dose reduction of CDK4/6 inhibitors in the treatment of patients with advanced breast cancer: A narrative Review

I.N. Dyakov[1,2], S.K. Zyryanov[3,4]

[1] Scientific and Practical Center for the Study of Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics, 12 Podjyomnaya Str., bldg 1, Moscow, Russia, 109052
[2] Mechnikov Scientific Research Institute for Vaccines and Sera, 5A Maly Kazenniy Lane, Moscow, Russia, 105064
[3] Peoples' Friendship University (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, Russia, 117198
[4] City Clinical Hospital No. 24, 10 Pistsovaya Str., Moscow, Russia, 127015

E-mail: dyakov.ilya@npcpharmec.ru

Received 03 Jan 2024 After peer review 28 Feb 2024 Accepted 03 March 2024

The use of CDK4/6 inhibitors in the treatment of HR$^+$/HER2$^-$ breast cancer (BC) has become increasingly widespread in recent years. When assessing the safety of CDK4/6 inhibitors, it was found that during therapy, a significant number of patients require a reduction in the initial dose of the drug due to adverse events (dose reduction), but publications summarizing such data are absent. At the same time, the time to dose reduction and its stages can significantly affect the organization of drug supply for patients with drugs of this group, having an economic and administrative effect on the healthcare system. In this regard, a review of the results of the use of CDK4/6 inhibitors presented in the literature, describing the features of dose reduction, is timely and relevant.

The aim. To conduct a literature review in order to summarize and systematize the results of the use of CDK4/6 inhibitors, describing the features of dose reduction.

Materials and methods. The literature search was carried out in the MedLine (PubMed) and Google Scholar databases from January 2016 to January 2024. The literature search was carried out using the following search queries: "ribociclib OR palbociclib OR abemaciclib" AND "breast cancer and randomized clinical trial", "CDK4/6 inhibitors OR cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors" AND "metastatic breast cancer" AND "real-world" AND "dose Intensity OR dose reduction". As a result of the search, 384 publications were found, and 15 publications were included in the final analysis. Data on dose reduction were systematized according to the following criteria: the proportion of patients who underwent the first and, if available, the second reduction, the time to dose reduction, and the intensity of dosing.

Results. Analysis of data from randomized clinical trials showed that a dose reduction was required in 31.8–57.4% of patients using CDK4/6 inhibitors. At the same time, the second dose reduction was carried out in 17.4–40% of patients. The median time to the first stage of reduction ranged from 1.2 to 3.2 months. The median relative dose intensity ranged from 66.3 to 93.0%. According to the results of the analysis of real clinical practice data, dose reduction was carried out in 28.1–59.1% of patients. At the same time, the first stage of reduction was carried out at 1–3 months of therapy, and the second at 4–17 months from the start of treatment.

Conclusion. A literature review was conducted to systematize the results of the use of CDK4/6 inhibitors, describing the features of dose reduction. Approximately up to 60% of patients need a dose reduction, regardless of the selected CDK4/6 inhibitor. Data on the frequency and time to dose reduction vary; therefore, the need for reduction in an individual patient may arise at any time, which may complicate the process of planning the provision of anti-tumor therapy drugs.

Keywords: HR$^+$/HER2$^-$; breast cancer; CDK4/6 inhibitor; abemaciclib; palbociclib; ribociclib; dose reduction

Abbreviations: BC — breast cancer; HR — hormone receptor; HER2 — human epidermal growth factor receptor 2; EGFR — epidermal growth factor receptor; RCT — randomized clinical trial; CDK — D-cyclin-dependent kinase; Rb — retinoblastoma.

ВВЕДЕНИЕ

Большинство случаев (порядка 70%) рака молочной железы (РМЖ) в мировой популяции положительны по экспрессии гормонального рецептора (HR) и не экспрессируют рецептор фактора эпидермального роста 2 типа (HER2), то есть имеют фенотип HR$^+$/HER2$^-$[1] [1]. Хотя блокада передачи сигналов от рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) является основой лечения РМЖ типа HR$^+$/HER2$^-$, тем не менее, у многих пациентов развивается устойчивость к эндокринной терапии. Эту устойчивость сложно преодолеть и ее развитие связано с негативным прогнозом [2–4]. В формирование устойчивости к эндокринной терапии вовлечён целый ряд механизмов, в том числе изменения контрольных точек клеточного цикла. Например, регуляция цикл D-циклин-зависимой киназы (CDK) 4/6 с белками INK4 и ретинобластомного (Rb) пути (CDK4/6-INK4-Rb), влияющего на пролиферацию клеток, часто не реализуется при РМЖ типа HR$^+$ и других видах рака [5–7]. Постоянная экспрессия циклина D1 и фосфорилирование Rb свидетельствуют в пользу

[1] National Cancer Institute. SEER. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html.

применения ингибиторов CDK4/6 при РМЖ типа HR^+ [8]. Ингибирование пути CDK4/6-INK4-Rb наряду с эндокринной терапией может быть эффективно у пациентов с типом $HR^+/HER2^-$ РМЖ по сравнению с одной лишь эндокринной терапией. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы 3 селективных ингибитора CDK4/6 — рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб [9]. Различия между этими препаратами включают, помимо прочего, схемы дозирования (рибоциклиб и палбоциклиб применяют 1 р/сут в течение 3 нед. с перерывом 1 нед., абемациклиб — 2 р/сут) и различную селективность по отношению к CDK4 в сравнении с CDK6, что было показано в некоторых доклинических исследованиях [10–13].

При оценке безопасности ингибиторов CDK4/6 было установлено, что в процессе терапии значительному числу пациентов требуется снижение первоначальной дозы препарата (редукция, модификация дозы), в связи с возникновением различных нежелательных явлений [14, 15]. В отличие от уменьшения кратности приема необходимой дозы, редукция позволяет управлять токсичностью препарата, сохраняя эффективность терапии и приверженность к лечению [14, 16]. При этом время до редукции дозы, ее этапность, могут значительно влиять на процесс организации лекарственного обеспечения пациентов препаратами этого класса, оказывая экономическое и административное влияние на систему здравоохранения. В связи с этим актуальным является анализ имеющихся в литературе данных об особенностях снижения дозы при применении препаратов этой группы.

ЦЕЛЬ. Провести обзор литературы для систематизации результатов применения ингибиторов CDK4/6, описывающих особенности редукции дозы препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы был проведён в базах данных MedLine (PubMed) и Google Scholar с 2016 до января 2024 года. Поиск литературы осуществлялся по следующим поисковым запросам:

Для PubMed применяли фильтры: «с 2016 года», «английский язык», «препринты исключены».

- (ribociclib OR palbociclib OR abemaciclib) AND breast cancer AND randomized clinical trial;
- (CDK4/6 inhibitors OR cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors) AND (metastatic breast cancer) AND real-world AND (dose Intensity OR dose reduction);

Для Google Scholar применяли фильтры «с 2016 года».

- (CDK4/6 inhibitors OR cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors, metastatic breast cancer, real-world data, (dose intensity OR dose reduction).

Поиск исследований реальной клинической практики был дополнительно осуществлён в системе Google Scholar ввиду частого отсутствия их индексации в PubMed.

Поиск литературы и подготовку обзора проводили в соответствии с методологией PRISMA[2].

Стоит отметить, что рандомизированные клинические исследования (РКИ) в настоящее время являются «золотым стандартом» оценки клинической эффективности и безопасности лекарственных препаратов [17, 18]. Несмотря на ограничения, обусловленные дизайном РКИ, такие как строгие критерии включения и исключения пациентов в исследуемой популяции, невозможность оценить долгосрочные последствия исследуемой терапии и систематические ошибки, однородность получаемых в них данных, значительно выше, чем данных реальной клинической практики (данные электронных медицинских карт, регистров, данные рецептов и сообщений о нежелательных явлениях, данные, полученные от пациентов, данные мобильных приложений и носимых устройств и др.). В связи с этим в процессе отбора публикаций предпочтение отдавали именно РКИ. Однако РКИ, позволяющие одновременно сравнить все 3 ингибитора CDK4/6 по частоте, продолжительности и доле пациентов, требующих редукции дозы, отсутствуют. Поэтому данными реальной клинической практики невозможно пренебречь, ведь, безусловно, они должны учитываться как дополнение к РКИ [19].

Отбор статей и данных осуществляли два исследователя независимо. Разногласия разрешались путём обсуждения. Были исключены исследования, которые соответствовали следующим критериям:

- Терапия другой нозологии на фоне применения ингибиторов CDK4/6;
- Линия терапии после отмены ингибиторов CDK4/6;
- Применение ингибиторов CDK4/6 в составе неоадъювантной терапии;
- Применение ингибиторов CDK4/6 в комбинации с иммунобиологическими препаратами;
- Работы, не содержащие в себе количественной информации о редукции дозы (интенсивность, время до редукции, доля).

Критериями включения были:

- Клинические исследования и исследования реальной клинической практики, оценивающие применение ингибиторов CDK4/6 при лечении пациенток с метастатическим $HR^+/HER2^-$ распространённым РМЖ;
- Клинические исследования и исследования реальной клинической практики, оценивающие редукцию дозы или интенсивность дозы применяемых ингибиторов CDK4/6;

[2] The PRISMA2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-20-30

- Исследования реальной клинической практики, включавшие все 3 ингибитора CDK4/6 (рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб).

Извлечение данных из подходящих исследований, соответствующих критериям включения, проводилось независимо двумя авторами. Извлекали следующую информацию: название, фамилия и инициалы первого автора, год публикации, журнал, тип исследования, состояние пациентов, возраст и число пациентов, схема лечения, ответ на терапию, дизайн исследования, а также данные о редукции дозы (доля пациентов, которым выполнена первая и, при наличии, вторая редукция, время до редукции дозы, интенсивность дозирования). Полученные данные объединяли без количественного синтеза результатов отдельных однородных исследований с помощью метаанализа) [22].

Количественные данные о редукции дозы извлекались вместе с доверительными интервалами (ДИ), минимальными и максимальными значениями данных там, где эта информация присутствует, однако ДИ были неприменимы к долям пациентов, которым выполнена редукция ввиду того, что доля пациентов не является средним значением.

На рисунке 1 изображена диаграмма, отражающая стратегию поиска публикаций.

Работы, систематизирующие данные о редукции дозы для всех 3 ингибиторов CDK4/6 нами обнаружены не были. В связи с этим ниже представлено обобщение имеющихся в настоящий момент в литературе данных по этому вопросу, а также обсуждены потенциальные сопутствующие проблемы с приверженностью терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные о модификации дозы, представленные в РКИ, суммированы в табл. 1.

В масштабных исследованиях PALOMA-2 и PALOMA-3 снижение дозы препарата палбоциклиба первоначально осуществляется с 125 до 100 мг, на втором этапе — с 100 мг до 75 мг. У пациентов в постменопаузе, по данным PALOMA-2, медиана относительной интенсивности дозы составила 93% в группе палбоциклиба, а редукция потребовалась для 39,4% пациентов. При этом медианное время до первого снижения дозы составило 3,2 мес. (1–28 мес.). Вторая редукция была необходима 36% пациентам [13, 20, 21]. Подробный анализ исследования PALOMA-3 [21, 23] показал, что медиана относительной интенсивности дозы сопоставима с данными в PALOMA-2 и составила 89,8%, для плацебо — 100%. В группе палбоциклиба 42,3% в пре- и 31,8% пациентам в постменопаузе потребовалось снижение дозы. Среди пациентов, у которых было только одно снижение дозы, медиана времени до снижения составила 57,0 дней (со 125 до 100 мг) и 36,0 дней (со 125 до 75 мг). У пациентов, которым проводили два снижения дозы, среднее время до первого снижения составляло 33,5 дня (со 125 до 100 мг), а среднее время до второго составляло 119,5 дней (со 100 до 75 мг). Среди пациентов в группе палбоциклиба, которым было выполнено по крайней мере одно снижение дозы, только 31% получали лечение в дозе 100 мг и 9% — 75 мг [22]. Таким образом, по результатам клинических исследований препарата палбоциклиб, редукция дозы потребовалась в среднем 39,4–42,3% пациентам. Согласно данным объединённого анализа J. Ettl и соавт. [21], включавшего результаты исследований препарата палбоциклиб PALOMA-1, -2, -3, 413 пациентам из 875 (47,2%) потребовалась редукция дозы. При этом вторая редукция дозы потребовалась для 105 из 413 пациентов (24,4%). Медиана времени до первой редукции дозы в проведённом объединённом анализе составила 70 дней (интервал 15,0–1269,0 дней). Медиана времени до второй редукции дозы составила 106,0 дней (интервал 29,0–699,0 дней). [21] Широкий разброс времени до редукции может свидетельствовать о том, что возникновение такой потребности зависит от индивидуальных характеристик пациентов и не может быть предсказано заранее.

Редукция дозы абемациклиба описана в исследованиях MONARCH-2 и MONARCH-3 и потребовалась 42,9% и 43,6% пациентов, соответственно. Первое снижение проводили со 150 до 100 мг, а второе — со 100 до 50 мг [24, 25]. Медиана относительной интенсивности дозы составила 86% для абемациклиба и 98% для группы плацебо [25]. При медиане наблюдения 17,8 мес. медиана количества полученных циклов терапии в группе абемациклиба составила 16, в группе плацебо — 15 циклов [25]. Данные о времени до наступления первой и второй модификации дозы, а также распределении пациентов между ними — отсутствовали. Согласно данным объединённого анализа M.P. Goetz и соавт. [26], включающего результаты исследований препарата абемациклиб MONARCH 2 и -3, 42,7% пациентам (в возрасте до 65 лет), 55,4% пациентам (от 65 до 75 лет) и 55,4% пациентам (старше 75 лет) потребовалась редукция дозы.

В исследованиях MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7 описаны данные о редукции дозы при приёме рибоциклиба в общей сложности у 1153 пациентов. Первое снижение проводили с 600 до 400 мг/сут, а второе — с 400 до 200 мг/сут. Снижение дозы не зависело от возраста и статуса эффективности шкалы ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Исключение составляют пациенты азиатской популяции, среди которых доля пациентов, которым потребовалось снижение дозы, была выше, чем пациентов без редукции дозы в исследованиях MONALEESA-3 и -7 (MONALEESA-3 — 16,3 и 7,5%; MONALEESA-7 — 40,7 и 28,4% соответственно). В исследовании MONALEESA-2 медиана относительной

интенсивности дозы для группы рибоциклиба составила 65,6%, а для группы плацебо — 99,3% [14]. Редукция дозы потребовалась 57,4 % пациентов в группе рибоциклиба. При этом вторая редукция дозы потребовалась 40% пациентам. Медианное время до первой редукции дозы составило 3 мес. [14]. В исследовании MONALEESA-3 медиана относительной интенсивности дозы для группы рибоциклиба составила 67,8%, для группы плацебо — 99,7% [14]. Редукция дозы потребовалась 38,7% пациентов в группе рибоциклиба. При этом вторая редукция дозы потребовалась 17,4% пациентам. Медианное время до первой редукции дозы составило 2,8 мес. [14]. В исследовании MONALEESA-7 редукция дозы потребовалась 37% пациентов в группе рибоциклиба. При этом вторая редукция дозы потребовалась 27,5% пациентам. Медианное время до первой редукции дозы составило 2,2 мес. [14]. Таким образом, по результатам клинических исследований препарата рибоциклиб, редукция дозы потребовалась 38,7–57,4% пациентам, что в среднем составляет 45,8% [14]. Среди пациентов, которым потребовалось снижение дозы рибоциклиба, большинство составляют те пациенты, кому потребовалось однократное снижение (257 из 375 — 68,5%). Среднее время до первого снижения дозы рибоциклиба с начала исследования составляло от 2 до 3 мес. и в целом соответствовало во всех трех исследованиях (MONALEESA-2 —3,0 мес., MONALEESA-3 — 2,8 мес., MONALEESA-7 — 2,2 мес.).

Приведённые выше данные РКИ и объединённых анализов подтверждаются результатами исследований рутинной практики. Следует отметить, что снижение дозы вследствие токсичности потребовалось значительному числу пациентов, получающих ингибиторы CDK4/6 (38,7–57,4%). Результаты анализа редукции дозы в исследованиях реальной клинической практики отражены в табл. 2. РКИ безусловно являются «золотым стандартом» с точки зрения однородности полученных данных, однако в указанных выше работах не проводилось прямого сравнения между разными препаратами этого класса. Помимо этого более детальные данные, связанные с редукцией дозы, не были опубликованы. Таким образом, в анализ исследований реальной клинической практики были включены только те исследования, в которых одновременно присутствуют данные для всех трех препаратов этого класса — абемациклиба, палбоциклиба, рибоциклиба, а также исследования, в которых приведены сведения о времени до второй редукции дозы.

Резюмируя результаты исследований реальной клинической практики, редукция дозы потребовалась 28,1–57,1% пациентам, получавшим ингибиторы CDK4/6. Время до первой редукции дозы составило от 1 до 3 мес., а время до второй редукции — от 4 до 17 мес. с момента начала терапии. Средняя относительная интенсивность дозы (где ее принимали во внимание) составила от 0,8 до 0,83.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, потребность в редукции дозы является неотложным фактом у значительной части пациентов (28,1–57,4%), получавших препараты этого класса независимо от статуса менопаузы [14, 30]. Несмотря на то, что класс препаратов достаточно хорошо исследован, подробные данные о редукции дозы в публикациях встречаются редко. Немногочисленные сведения о времени до редукции дозы в РКИ и исследованиях реальной клинической практики имеют разброс значений в достаточно широком интервале (от 1 мес. до нескольких лет) [14, 30]. При этом невозможно предсказать, когда и в каком объёме потребуется редукция дозы конкретному пациенту. Начиная терапию пациентам препаратами этой группы, нужно быть готовым к необходимости редукции дозы на любом этапе терапии. Сложная система редукции дозы может создать дополнительные проблемы при коррекции терапии $HR^+/HER2^-$ РМЖ ингибиторами CDK4/6. Следует отметить, что только у рибоциклиба шаг редукции дозы 200 мг соответствует дозировке препарата, т.е. позволяет осуществлять ее путём уменьшения дозы на один приём [14] (Рис. 2).

Для двух других препаратов — абемациклиба и палбоциклиба — редукция дозы требует назначения препарата в другой дозировке, что может привести к снижению приверженности терапии и зависит от доступности конкретных дозировок препаратов в системе обеспечения лекарственными средствами [33]. Более того, фармакокинетические показатели препаратов могут дополнительно ограничивать подбор дозировок: процесс абсорбции абемациклиба, очевидно, является насыщаемым, в результате чего редукция суточной дозы за счёт приёма больших доз 1 р/сут, вместо двукратного применения сниженной дозы может привести к нарушению терапевтической концентрации препарата в крови. Вывод о нежелательности назначения абемациклиба 1 р/сут подтверждается результатами математического моделирования [34]. Актуальность этих вопросов обусловлена различиями в схемах дозирования препаратов. Например, редукция дозы абемациклиба осуществляется по следующей схеме: 150→100→50 мг. При этом препарат доступен во всех указанных дозировках. Для препарата палбоциклиб характерна сходная картина: редукция дозы 125→100→75 мг при тех же доступных дозировках[3]. Редукция дозы для препарата рибоциклиб проводится по схеме 600→400→200 мг при единственной дозировке 200 мг (см. Рис. 2).

[3] Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. Общая характеристика лекарственного препарата палбоциклиб. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-20-30

Рисунок 1 – Стратегия поиска публикаций

Таблица 1 – Данные о редукции дозы, извлеченные из рандомизированных клинических исследований

РКИ [ссылка]	Препарат и контрольная группа, (абс.)	Эндокринный партнер	Статус менопаузы	Доля пациентов с редукцией дозы, % (число пациентов)[1]	Медианное время до первой редукции дозы, месяцы (мин–макс)	Доля пациентов со второй редукцией дозы, % (число пациентов)[2]	Медиана относительной интенсивности дозы, % (мин–макс), препарат / плацебо[5]
PALOMA-2 [13, 20, 21]	Палбоциклиб (444) Плацебо (222)	Летрозол	Пост-	39,4% (175/444)	3,2 (1–28)	36 %) (63/175)	**93,0** (40–110) 99,6 (56–105)
PALOMA-3 [21–23]	Палбоциклиб (347) Плацебо (174)	Фулвестрант	Пре-	42,3% (30/71)	1,2	4,3	**89,8** (22–107) 100 (80–100)
			Пост-	31,8% (87/274)			
MONARCH-2 [24]	Абемациклиб (446) Плацебо (223)	Фулвестрант	Пре- Пост-	42,9% (189/441)[3]	нд	нд	нд
MONARCH-3 [25]	Абемациклиб (328) Плацебо (165)	Анастрозол или летрозол	Пре-	43,6% (142/326)	нд	нд	**86%** 98%
MONALEESA-2 [14]	Рибоциклиб (334) Палбоциклиб (334)	Летрозол	Пост-	57,4% (192/334)	3,0	40% (77/192)	**65,6%** (31,4–99.8%) 99,3% (50,0–111,9%)
MONALEESA-3 [15]	Рибоциклиб (484) Фулвестрант (242)	Фулвестрант	Пост-	38,7% (92/238)	2,8	17,4% (16/92)	**67,8%** (34,7–99.7%) 98,4% (65.9–131.8%)
MONALEESA-7 [14]	Рибоциклиб (335) Плацебо (337)	Тамоксифен или летрозол или анастрозол	Пре-	37% (91/246)[4]	2,2	27,5% (25/91)	**66.3%** (27,9–98,6%) 98,0% (57,1–104.8%)

Примечание: РКИ — рандомизированное клиническое исследование; [1] — данные представлены в формате — число пациентов, которым проведена одна и более редукций доз и количество пациентов, которые приняли участие в итоговом анализе данных (может не совпадать с общим числом рандомизированных пациентов); [2] — данные представлены в формате — число пациентов, которым проведена вторая редукция дозы и число пациентов, которым проведена одна и более редукций доз; [3] — в исследование включены пациенты как с пре-, так и с постменопаузой (однако в результатах нет данных по каждой из подгрупп; [4] — когорта тамоксифена была исключена из анализа, так как комбинация с тамоксифеном не зарегистрирована; [5] — медиана относительной интенсивности рассчитывали, как — доза, на одного пациента, деленная на количество дней приема и умноженная на рекомендованную дозировку препарата.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Научно-практический журнал
ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
(PHARMACY & PHARMACOLOGY)

Таблица 2 – Многоцентровые ретроспективные исследования реальной клинической практики

Первый автор, год [ссылка]	Число пациентов, статус менопаузы	Данные о редукции дозы[1]		
		Палбоциклиб	Абемациклиб	Рибоциклиб
G. Gullick, 2024 [27]	666, пре- и постменопауза	289/537 (53,8%) • Медианный номер цикла первой редукции дозы, *n* (min–max) — 3 (1–63)	50/85 (58,8%) • Медианный номер цикла первой редукции дозы, *n* (min–max) — 3 (1–11)	26/44 (59,1%) • Медианный номер цикла первой редукции дозы, *n* (min–max) — 2 (1–37)
M. Cejuela, 2024 [28]	206, пре- и постменопауза	50/96 (52,1%)	30/56 (53,6%)	28/54 (51,9%)
M.M. Queiroz, 2023 [29]	142, статус менопаузы не уточнен	34/79 (43%) • Время до первой редукции (Me±SD) — 3±8 • Время до второй редукции (Me±SD) — 6±5,1[4]	12/21 (57,1%) • Время до первой редукции (Me±SD) — 1±2,8 • Время до первой редукции (Me±SD) — 17±1,4[4]	18/42 (42,9%) • Время до первой редукции (Me±SD) — 2±5,9 • Время до первой редукции (Me±SD) — 4±1,5[4]
P. Fedele, 2024 [30]	158, статус менопаузы не уточнен	16/57 (28.1%)	19/48 (39,6%)	15/53 (28,3%)
L. Siljander, 2022[4]	2572, статус менопаузы не уточнен	Всего 1811 Средняя относительная интенсивность дозы[2] — 0,83	Всего 91 Средняя относительная интенсивность дозы — 0,82	Всего 670 Средняя относительная интенсивность дозы — 0,80
S. Palladino, 2023 [31]	3647, пост- и пременопауза	нд/2627 (35%)	нд/291 (44,7%)	нд/729 (22,1%)
K.B. Kristensen, 2021 [32]	128, пост- и пременопауза	нд	нд	60/128 (46,8%) • Пациенты со второй редукцией дозы — 17/60 (28,3 %)[3] • Время до первой редукции, Me [min–max] — 2,2 [0,9–17,3] мес. • Время до второй редукции Me [min–max] — 6,5 [1,8–17,5][5]

Примечание: [1] — данные о редукции дозы представлены в формате — число пациентов, которым проводилась редукция дозы и общее число пациентов; [2] — время до второй редукции отсчитывается от начала наблюдения за пациентом; [3] — средняя относительная интенсивность дозы рассчитывалась как частное от деления общей дозы, рассчитанной на всех пациентов, на количество дней приема препарат, умноженное на рекомендованную дозировку препарата; [4] — данные о второй редукции дозы представлены в формате — число пациентов, которым проводилась вторая редукция дозы и число пациентов, которым проводилась редукция дозы; [5] — время до второй редукции отсчитывается от начала наблюдения за пациентом.

Таким образом, если при применении препарата рибоциклиб редукция дозы кратная и подразумевает уменьшение числа таблеток с одинаковой дозировкой на один приём, то для препаратов абемациклиб и палбоциклиб редукция дозы требует применения новой упаковки препарата (с меньшей дозировкой)[5]. Следует отметить, что для препарата абемациклиб в случае отсутствия дозировки для первой редукции дозы (100 мг) она может быть компенсирована разовым приёмом двух таблеток по 50 мг, что приведет к повышению затрат, но режим терапии не будет нарушен[6]. В случае же препарата палбоциклиб отсутствие в доступе необходимой дозировки приведет к отмене терапии.

Учитывая имеющиеся ограничения в обеспечении пациента препаратами для противоопухолевой терапии, их доступность в необходимых дозировках в каждый конкретный момент времени может быть затруднительна. Излишнее ожидание пациентом необходимой дозировки, либо вообще отказ от приёма препарата в исходной дозировке из-за нежелательных явлений,

[4] Siljander L., Hornemann A.T., Møller A.H. Real-world relative dose intensity in patients with advanced or metastatic breast cancer treated with cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors in Sweden. Presented at the ISPOR Europe Congress 2022, Vienna, Austria and Virtual, 6–9 November 2022. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/isporeusiljander-pdf.pdf?sfvrsn=4e493646_0

[5] Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. Общая характеристика лекарственного препарата рибоциклиб. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

[6] Государственный реестр лекарственных средств РФ. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата абемациклиб. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ca56c862-7110-4a8f-ad46-ecb8008f14f0

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-20-30

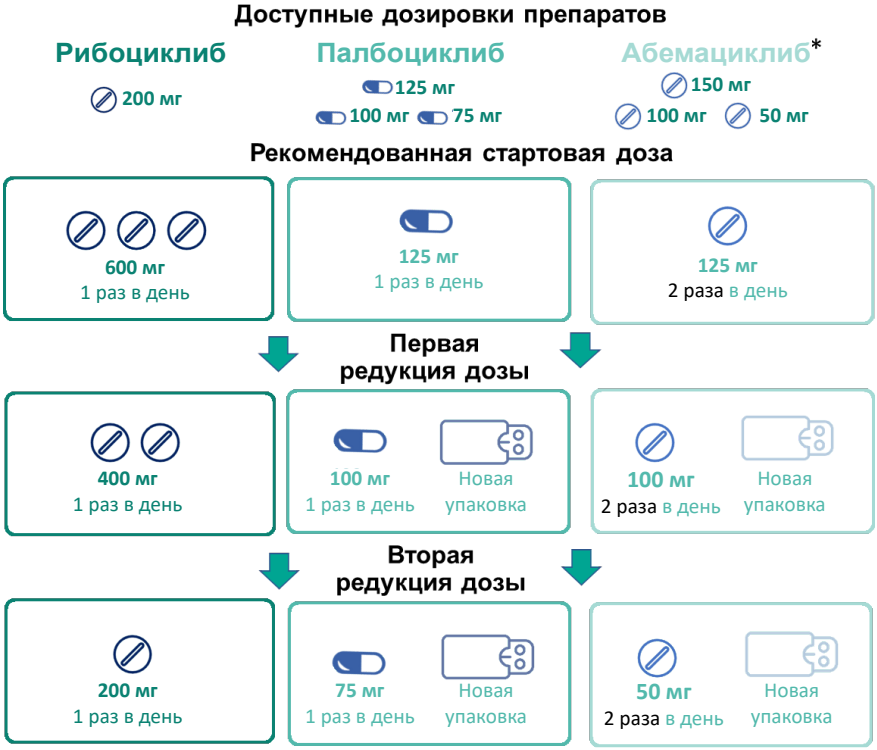


Рисунок 2 – Применение доступных дозировок ингибиторов CDK4/6 при редукции дозы.
Примечание: * для абемациклиба приведена схема дозирования при комбинированной терапии.

либо нарушение режима приёма (кратности, частоты и др.) снижает эффективность терапии. Учитывая это обстоятельство, наличие у такого препарата, как рибоциклиб только одной дозировки и редукция его дозы путём уменьшения числа таблеток на приём, даёт значимое преимущество по сравнению с другими ингибиторами CDK4/6 с точки зрения приверженности пациентов к терапии в рамках всего периода лечения.

Ограничения обзора

Среди исследований реальной клинической практики были отобраны только те работы, которые включали все 3 ингибитора CDK4/6 — рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб. Это ограничение было введено для обеспечения сопоставимости данных и фокусировки на современных стандартах лечения $HR^+/HER2^-$ РМЖ, где эти 3 препарата являются основными терапевтическими опциями. Важно отметить, что значительная часть исследований не содержит подробных количественных данных о редукции доз несмотря на то, что о факте редукции у части пациентов указано в нашей публикации. Вариативность в подходах к отчетности данных по редукции доз (например, способы расчёта относительной интенсивности дозирования или неоднородность временных интервалов для оценки времени до редукции) может затруднить стандартизацию и сравнение результатов между исследованиями. Эта вариативность может быть обусловлена различиями в клинических протоколах и характеристиках пациентов, что ограничивает возможности для проведения количественного синтеза данных и повышает риск неоднозначности в интерпретации результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных о редукции дозы ингибиторов CDK4/6 при лечении РМЖ типа $HR^+/HER2^-$, опубликованных по результатам РКИ, а также исследований реальной клинической практики, показал, что редукция дозы является единственным способом управления нежелательными явлениями и зачастую требуется более чем половине пациентов, независимо от выбранного препарата. Малая доступность данных о времени возникновения первого и второго снижения дозы, а также широкий разброс значений, затрудняют возможность заранее предсказать его необходимость, а значит, усложняет процесс планирования и организации лекарственного обеспечения. Поэтому, с точки зрения рациональной фармакотерапии, обоснование выбора отдельного препарата этого класса требует всеобъемлющего анализа показателей клинической эффективности, фармакокинетических показателей, а также особенностей администрирования с учётом специфичности системы здравоохранения. Сложный процесс обеспечения лекарственными препаратами может привести к ограниченной

доступности отдельных дозировок препаратов, что в свою очередь, например, при необходимости редукции дозы ингибитора CDK4/6 может привести к значительному снижению приверженности к терапии пациентов и, соответственно, ее эффективности. В этом отношении наличие у препарата рибоциклиб единственной дозировки позволяет исключить потенциальные проблемы со сменой упаковки препарата в случае необходимости редукции дозы. Исходя из этого, при принятии решения о назначении лекарственной терапии ингибиторами CDK4/6 необходимо руководствоваться принципами рациональной фармакотерапии и учитывать не только клиническую эффективность препаратов и их переносимость пациентами, но также доступность всего спектра дозировок препаратов с учётом предстоящей редукции дозы.

ФИНАСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ВКЛАД АВТОРОВ

Дьяков И.Н. — разработка концепции, сбор и анализ литературных источников, написание черновика рукописи; Зырянов С.К. — разработка концепции, научное руководство, написание рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Viale G., Basik M., Niikura N., Tokunaga E., Brucker S., Penault-Llorca F., Hayashi N., Sohn J., Teixeira de Sousa R., Brufsky A.M., O'Brien C.S., Schmitt F., Higgins G., Varghese D., James G.D., Moh A., Livingston A., de Giorgio-Miller V. Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer // ESMO Open. – 2023. – Vol. 8, No. 4. – P. 101615. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101615
2. Szostakowska M., Trębińska-Stryjewska A., Grzybowska E.A., Fabisiewicz A. Resistance to endocrine therapy in breast cancer: molecular mechanisms and future goals // Breast Cancer Res Treat. – 2019. – Vol. 173, No. 3. – P. 489–497. DOI: 10.1007/s10549-018-5023-4
3. Murphy C.G., Dickler M.N. Endocrine resistance in hormone-responsive breast cancer: mechanisms and therapeutic strategies // Endocr Relat Cancer. – 2016. – Vol. 23, No. 8. – P. R337–352. DOI: 10.1530/ERC-16-0121
4. Cardoso F., Senkus E., Costa A., Papadopoulos E., Aapro M., André F., Harbeck N., Aguilar Lopez B., Barrios C.H., Bergh J., Biganzoli L., Boers-Doets C.B., Cardoso M.J., Carey L.A., Cortés J., Curigliano G., Diéras V., El Saghir N.S., Eniu A., Fallowfield L., Francis P.A., Gelmon K., Johnston S.R.D., Kaufman B., Koppikar S., Krop I.E., Mayer M., Nakigudde G., Offersen B.V., Ohno S., Pagani O., Paluch-Shimon S., Penault-Llorca F., Prat A., Rugo H.S., Sledge G.W., Spence D., Thomssen C., Vorobiof D.A., Xu B., Norton L., Winer E.P. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) // Ann Oncol. – 2018. – Vol. 29, No. 8. – P. 1634–1657. DOI: 10.1093/annonc/mdy192
5. Lange C.A., Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer // Endocr Relat Cancer. – 2011. – Vol. 18, No. 4. – P. 19–24. DOI: 10.1530/ERC-11-0112
6. Hamilton E., Infante J.R. Targeting CDK4/6 in patients with cancer // Cancer Treat Rev. – 2016. – Vol. 45. – P. 129–138. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.03.002
7. Hosford S.R., Miller T.W. Clinical potential of novel therapeutic targets in breast cancer: CDK4/6, Src, JAK/STAT, PARP, HDAC, and PI3K/AKT/mTOR pathways // Pharmgenomics Pers Med. – 2014. – Vol. 7. – P. 203–215. DOI: 10.2147/PGPM.S52762
8. Thangavel C., Dean J.L., Ertel A., Knudsen K.E., Aldaz C.M., Witkiewicz A.K., Clarke R., Knudsen E.S. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer // Endocr Relat Cancer. – 2011. – Vol. 18, No. 3. – P. 333–345. DOI: 10.1530/ERC-10-0262
9. Fernandes M.T., Adashek J.J., Barreto C.M.N., Spinosa A.C.B., de Souza Gutierres B., Lopes G., Del Giglio A., Aguiar P.N. Jr. A paradigm shifts for the treatment of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative ($HR^+/HER2^-$) advanced breast cancer: a review of CDK inhibitors // Drugs Context. – 2018. – Vol. 7. – P. 212555. DOI: 10.7573/dic.212555
10. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N., Hurvitz S.A., Chow L., Sohn J., Lee K.S., Campos-Gomez S., Villanueva Vazquez R., Jung K.H., Babu K.G., Wheatley-Price P., De Laurentiis M., Im Y.H., Kuemmel S., El-Saghir N., Liu M.C., Carlson G., Hughes G., Diaz-Padilla I., Germa C., Hirawat S., Lu Y.S. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2018. – Vol. 19, No. 7. – P. 904–915. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4
11. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S., Campone M., Petrakova K., Blackwell K.L., Winer E.P., Janni W., Verma S., Conte P., Arteaga CL., Cameron D.A., Mondal S., Su F., Miller M., Elmeliegy M., Germa C., O'Shaughnessy J. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer //

Ann Oncol. – 2018. – Vol. 29, No. 7. – P. 1541–1547. DOI: 10.1093/annonc/mdy155. Erratum in: Ann Oncol. – 2019. – Vol. 30, No. 11. – P. 1842.

12. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Zhang K., Theall K.P., Jiang Y., Bartlett C.H., Koehler M., Slamon D. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17, No. 4. – P. 425–439. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0. Erratum in: Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17, No. 4. – P. e136. Erratum in: Lancet Oncol. – 2016. – Vol. 17, No. 7. – P. e270.
13. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K., Harbeck N., Lipatov O.N., Walshe J.M., Moulder S., Gauthier E., Lu D.R., Randolph S., Diéras V., Slamon D.J. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 17. – Vol. 375, No. 20. – P. 1925–1936. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
14. Burris H.A., Chan A., Bardia A., Thaddeus Beck J., Sohn J., Neven P., Tripathy D., Im S.A., Chia S., Esteva F.J., Hart L., Zarate J.P., Ridolfi A., Lorenc K.R., Yardley D.A. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised MONALEESA-2, -3 and -7 trials in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer // Br J Cancer. – 2021. – Vol. 125, No. 5. – P. 679–686. DOI: 10.1038/s41416-021-01415-9
15. Müller C., Kiver V., Solomayer E.F., Wagenpfeil G., Neeb C., Blohmer J.U., Abramian A.V., Maass N., Schütz F., Kolberg-Liedtke C., Ralser D.J., Rambow A.C. CDK4/6 Inhibitors in Advanced HR+/HER2 — Breast Cancer: A Multicenter Real-World Data Analysis. Breast Care (Basel). – 2023. – Vol. 18, No. 1. – P. 31–41. DOI: 10.1159/000527917
16. Low J.L., Lim E., Bharwani L., Wong A., Wong K., Ow S., Lim S.E., Lee M., Choo J., Lim J., Chan G., Walsh R.J., Muthu V., Ngoi N., Chong W., Tan S.H., Lee S.C. Real-world outcomes from use of CDK4/6 inhibitors in the management of advanced/metastatic breast cancer in Asia // Ther Adv Med Oncol. – 2022. – Vol. 14. – P. 17588359221139678. DOI: 10.1177/17588359221139678
17. Lange S., Sauerland S., Lauterberg J., Windeler J. The Range and Scientific Value of Randomized Trials // Dtsch Arztebl Int. – 2017. – Vol. 114, No. 38. – P. 635–640. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0635
18. Hariton E., Locascio J.J. Randomised controlled trials — the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials // BJOG. 2018. – Vol. 125, No. 13. – P. 1716. DOI: 10.1111/1471-0528.15199
19. Dang A. Real-World Evidence: A Primer // Pharmaceut Med. – 2023. – Vol. 37, No. 1. – P. 25–36. DOI: 10.1007/s40290-022-00456-6
20. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V., Ettl J., Lipatov O., Joy A.A., Harbeck N., Castrellon A., Iyer S., Lu D.R., Mori A., Gauthier E.R., Bartlett C.H., Gelmon K.A., Slamon D.J. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up // Breast Cancer Res Treat. – 2019. – Vol. 174, No. 3. – P. 719–729. DOI: 10.1007/s10549-018-05125-4
21. Ettl J., Im S.A., Ro J., Masuda N., Colleoni M., Schnell P., Bananis E., Lu D.R., Cristofanilli M., Rugo H.S., Finn R.S. Hematologic adverse events following palbociclib dose reduction in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: pooled analysis from randomized phase 2 and 3 studies // Breast Cancer Res. – 2020. – Vol. 22, No. 1. – P. 27. DOI: 10.1186/s13058-020-01263-0
22. Verma S., Bartlett C.H., Schnell P., DeMichele A.M., Loi S., Ro J., Colleoni M., Iwata H., Harbeck N., Cristofanilli M., Zhang K., Thiele A., Turner N.C., Rugo H.S. Palbociclib in Combination with Fulvestrant in Women with Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis from a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3) // Oncologist. – 2016. – Vol. 21, No. 10. – P. 1165–1175. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0097
23. Loibl S., Turner N.C., Ro J., Cristofanilli M., Iwata H., Im S.A., Masuda N., Loi S., André F., Harbeck N., Verma S., Folkerd E., Puyana Theall K., Hoffman J., Zhang K., Bartlett C.H., Dowsett M. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results // Oncologist. – 2017. – Vol. 22, No. 9. – P. 1028–1038. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0072
24. Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X., Burdaeva O., Okera M., Masuda N., Kaufman P.A., Koh H., Grischke E.M., Frenzel M., Lin Y., Barriga S., Smith I.C., Bourayou N., Llombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy // J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35, No. 25. – P. 2875–2884. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585
25. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J., Paluch-Shimon S., Huober J., Park I.H., Trédan O., Chen S.C., Manso L., Freedman O.C., Garnica Jaliffe G., Forrester T., Frenzel M., Barriga S., Smith IC., Bourayou N., Di Leo A. MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast Cancer // J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35, No. 32. – P. 3638–3646. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.6155
26. Goetz M.P., Okera M., Wildiers H., Campone M., Grischke E.M., Manso L., André V.A.M., Chouaki N., San Antonio B., Toi M., Sledge G.W. Jr. Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy in older patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: an age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials // Breast Cancer Res Treat. – 2021. – Vol. 186, No. 2. – P. 417–428. DOI: 10.1007/s10549-020-06029-y
27. Gullick G., Owen C.N., Watkins W.J., Cook S.,·Helbrow J., Reed H., Squires R., Park S., Weir E., Aquilina6 F., Webber N., Nye E., Atkinson C., Blair C., Halstead A., Daniels E., Alves A., Chew S., Thomas W., Spensley S., Beresford M., Bowen R., Robinson T. UK multicentre real-world data of the use of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in metastatic breast cancer // ESMO Real World Data and Digital Oncology. – 2024. – Vol. 5. – P. 100064. DOI: 10.1016/j.esmorw.2024.100064
28. Cejuela M., Gil-Torralvo A., Castilla M.Á., Domínguez-Cejudo M.Á., Falcón A., Benavent M., Molina-Pinelo S., Ruiz-Borrego M., Salvador Bofill J. Abemaciclib, Palbociclib, and Ribociclib in Real-World Data: A Direct Comparison

of First-Line Treatment for Endocrine-Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, No. 10. – P. 8488. DOI: 10.3390/ijms24108488

29. Queiroz M.M., Sacardo K.P., Ribeiro M.F., Gadotti L.L., Saddi R., Oliveira L.J.C., Linck R.D.M., Cruz M.R.S., Barroso-Sousa R., Sahade M., Correa T.S., Mano M.S., Suzuki D.A., Shimada A.K., Katz A. Real-world treatment outcomes in HR^+ $HER2^-$ metastatic breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors: Results from a reference center in Brazil // Cancer Treat Res Commun. – 2023. – Vol. 35. – P. 100683. DOI: 10.1016/j.ctarc.2023.100683
30. Fedele P., Landriscina M., Moraca L., Gadaleta-Caldarola A., Cusmai A., Giuliani F., Chiuri V., Giotta F., Pinto A., Mirisola V., Gadaleta-Caldarola G. Standard Versus Reduced CDK4/6 Inhibitor Therapy in Elderly Patients with Metastatic Hormone Receptor-Positive, HER^2-Negative Breast Cancer: An Observational Multicenter Study // J Clin Med. – 2024. – Vol. 13, No. 23. – P. 7441. DOI: 10.3390/jcm13237441
31. Palladino S., Perrone V., Giacomini E., Sangiorgi D., Premoli E., Valsecchi D., Degli Esposti L., Suter M.B. Real-world analysis of the economic and therapeutic burden in advanced breast cancer patients in Italy // Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. – 2023. – Vol. 23, No. 9. – P. 1041–1048. DOI: 10.1080/14737167.2023.2234637
32. Kristensen K.B., Thomsen I.M.N., Berg T., Kodahl A.R., Jensen A.B. Dose modifications of ribociclib and endocrine therapy for treatment of ER^+ $HER2^-$ metastatic breast cancer // Breast Cancer Res Treat. – 2021. – Vol. 188, No. 3. – P. 799–809. DOI: 10.1007/s10549-021-06215-6
33. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Снеговой А.В., Копейка К.А. Анализ особенностей планирования бюджета при обеспечении таргетной терапией пациентов, страдающих раком молочной железы // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 5–12 DOI: 10.30809/phe.3.2024.1
34. Tate S.C., Sykes A.K., Kulanthaivel P., Chan E.M., Turner P.K., Cronier D.M. A Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Abemaciclib in a Phase I Clinical Trial in Cancer Patients // Clin Pharmacokinet. – 2018. – Vol. 57, No. 3. – P. 335–344. DOI: 10.1007/s40262-017-0559-8

АВТОРЫ

Дьяков Илья Николаевич — кандидат биологических наук, генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики»; ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». ORCID ID: 0000-0001-5384-9866. E-mail: dyakov.ilya@npcpharmec.ru

Зырянов Сергей Кенсаринович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН; заместитель главного врача по терапевтической помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 ДЗМ». ORCID ID: 0000-0002-6348-6867. E-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Scientific and Practical Journal
PHARMACY & PHARMACOLOGY
(ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ)

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-31-44

УДК 615.099

Оценка аллергизирующих и иммунотоксичных свойств рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в доклинических и клинических исследованиях

С.С. Маркин[1, 2], С.В. Иванов[1, 2], И.П. Белецкий[3], М.В. Захарова[4], Э.А. Пономарев[5, 6], Е.В. Арзамасцев[7]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Россия, 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10 стр. 8
[2] Общество с ограниченной ответственностью «СупраГен», Россия, 119270, г. Москва, Лужнецкая наб., д. 6 стр. 1
[3] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, Россия, 142290, г. Пущино, ул. Институтская, д. 3
[4] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрябина Российской академии наук, Россия, 142290, г. Пущино, пр. Науки, д. 5
[5] Государственное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25», Россия, 400138, г. Волгоград, ул. им. Землячки, д. 74
[6] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400066, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1
[7] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

E-mail: phospholipovit@ibmc.msk.ru

Получена 05.01.2024 После рецензирования 28.11.2024 Принята к печати 06.03.2025

Цель. Изучить возможные аллергизирующие и иммунотоксичные свойства молекулы рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы с заменой аминокислот Lys_{74}, Glu_{75} и Arg_{77} на аланин в доклинических и клинических исследованиях.

Материалы и методы. Исследование аллергизирующих и иммунотоксических свойств препарата рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы проведено по стандартным методикам в соответствии с требованиями Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ на морских свинках (*n*=15) и мышах (*n*=45) в дозах, в 5, 10 и 20 раз превышающих терапевтические (для человека). Клиническое исследование проведено у 100 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST после однократного внутривенного введения препарата. Исследование включало определение титров специфических антител к рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназе и оценку нейтрализующей активности плазмы.

Результаты. При проведении полного комплекса доклинических исследований было установлено, что препарат не влияет на клеточный и гуморальный иммунный ответ у морских свинок и мышей в дозах, кратно превышающих терапевтические для человека. Установлено, что препарат не вызывал реакцию гиперчувствительности немедленного типа (индекс по Weigle 0) и замедленного типа (0 баллов по С.В. Суворову) у морских свинок, а также не влиял на клеточность подколенных лимфоузлов (индекс реакции 0,91) и число ядросодержащих и антителообразующих клеток в селезёнке мышей. В результате клинического исследования рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы аллергических реакций не зарегистрировано. Оценка нейтрализующей активности плазмы крови пациентов, которым вводилась рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа, показало, что пробы

Для цитирования: С.С. Маркин, С.В. Иванов, И.П. Белецкий, М.В. Захарова, Э.А. Пономарев, Е.В. Арзамасцев. Оценка аллергизирующих и иммунотоксичных свойств рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в доклинических и клинических исследованиях. *Фармация и фармакология.* 2025;13(1):31-44. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-1-31-44

© С.С. Маркин, С.В. Иванов, И.П. Белецкий, М.В. Захарова, Э.А. Пономарев, Е.В. Арзамасцев, 2025

For citation: S.S. Markin, S.V. Ivanov, I.P. Beletsky, M.V. Zakharova, E.A. Ponomarev, E.V. Arzamascev. Assessment of the allergenic and immunotoxic properties of the recombinant non-immunogenic staphylokinase in preclinical and clinical trials. *Pharmacy & Pharmacology.* 2025;13(1):31-44. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-1-31-44

70% пациентов не обладают нейтрализующей активностью: 30% проб пациентов характеризовались минимальной нейтрализующей активностью 0,33±0,02 мкг/мл, что в 30–310 раз ниже, чем после применения нативной стафилокиназы. Эти значения в 7,8 раз ниже определяемой концентрации рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназфы в крови (2,59 мкг/мл). Таким образом, препарат не приводит к образованию антител, способных нейтрализовать его действие при повторном введении.
Заключение. По результатам проведённых исследований доказано отсутствие аллергизирующих и иммунотоксичных свойств рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы и ее безопасность в отношении иммунной системы.
Ключевые слова: тромболизис; рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа; аллергические реакции; исследования иммунотоксичности
Список сокращений: АОК — антителообразующие клетки; ИЛ — интерлейкин; ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ЭБ — эритроциты барана.

Assessment of the allergenic and immunotoxic properties of the recombinant non-immunogenic staphylokinase in preclinical and clinical trials

S.S. Markin[1, 2], S.V. Ivanov[1, 2], I.P. Beletsky[3], M.V. Zakharova[4], E.A. Ponomarev[5, 6], E.V. Arzamascev[7]

[1] Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya Str., bldg 8, Moscow, Russia, 119435
[2] SuperGene,
6 Luzhnetskaya Emb., bldg 1, Moscow, Russia, 119270
[3] Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of Russian Academy of Sciences,
3 Institutskaya Str., Pushino, Russia, 142290
[4] Skryabin Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms,
5 Nauki Ave., Pushino, Russia, 142290
[5] City Clinical Hospital of Emergency Medicine No. 25,
74 Zemlyachki Str., Volgograd, Russia, 400138
[6] Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortcov Sq., Volgograd, Russia, 400066
[7] National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov,
15a Academician Chazov Str., Moscow, Russia, 121552

E-mail: phospholipovit@ibmc.msk.ru

Received 05 Jan 2024 After peer review 28 Nov 2024 Accepted 06 March 2025

The aim. To study possible allergenic and immunotoxic properties of the recombinant non-immunogenic staphylokinase molecule with the amino acids replacement Lys_{74}, Glu_{75} and Arg_{77} with alanine in preclinical and clinical studies.
Materials and methods. The allergenic and immunotoxic properties of the recombinant non-immunogenic staphylokinase drug were studied using standard methods in accordance with the Guidelines for the Preclinical Study of New Substances in guinea pigs (*n*=15) and mice (*n*=45) at doses 5, 10 and 20 times higher than therapeutic (for humans). A clinical study was conducted in 100 patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after a single intravenous injection of the drug. The study included the determination of titers of specific antibodies to recombinant non-immunogenic staphylokinase and the study of plasma neutralizing activity.
Results. During the complete set of preclinical studies, it was found that the drug does not affect the cellular and humoral immune response in guinea pigs and mice at doses many times higher than therapeutic doses for humans. It was found that the drug did not cause an immediate-type of hypersensitivity reaction (Weigle index 0) and a delayed type IV (0 points according to S.V. Suvorov) in guinea pigs, did not affect the cellular capacity of popliteal lymph nodes (reaction index 0.91), did not affect the number of nucleated and antibody-forming cells in the spleen of mice. As a result of a clinical study of recombinant non-immunogenic staphylokinase, no allergic reactions were registered. Assessment of the neutralizing activity of the plasma of patients who were administered recombinant non-immunogenic staphylokinase showed that 70% samples did not have neutralizing activity: 30% of the patients' samples were characterized by a minimum neutralizing activity of 0.33±0.02 µg/mL, which is 30–310 times lower than after the use of native staphylokinase. These values are 7.8 times lower than the determined concentration of recombinant non-immunogenic staphylokinase in the blood (2.59 µg/mL). Thus, the drug does not lead to the anti-staphylokinase neutralizing antibodies formation capable to neutralize its effect upon repeated administration.
Conclusion. According to the results of the trials, the absence of allergenic and immunotoxic properties of the recombinant non-immunogenic staphylokinase and its safety in relation to the immune system have been proven.
Keywords: thrombolysis; recombinant non-immunogenic staphylokinase; allergy; immunotoxic studies
Abbreviations: AFC — antibody-forming cells; IL — interleukin; STEMI — acute ST-segment elevation myocardial infarction; PE — pulmonary embolism; RE — ram erythrocytes.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-31-44

ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) продолжают оставаться лидирующими причинами смертности среди всех сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Распространённость инфаркта миокарда (на 100 тыс. человек) достигает 500 случаев у мужчин и 100 случаев у женщин, ишемического инсульта — 460–560 случаев, ТЭЛА — 35–40 случаев [1]. Тромболитическая терапия — патогенетически обоснованный метод лечения острого инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST (ОИМпST), ишемического инсульта, а также массивной ТЭЛА, основанный на растворении фибринового сгустка (тромба) и восстановления кровотока в окклюзивном сосуде. Проведение тромболизиса позволяет снизить риск инвалидности и смертность [1].

Тромболитическая терапия осуществляется с использованием препаратов на основе рекомбинантных белков, что определяет необходимость оценки их потенциального влияния на иммунную систему. Стафилокиназа является уникальным тромболитическим веществом с высокой биологической активностью и фибринолитическими свойствами [2]. Являясь активатором плазминогена, стафилокиназа вначале реагирует с минимальным содержанием плазмина (3 ppm), находящимся на фибриновом сгустке, с последующей активацией γ-плазминогена и образованием тройного комплекса «стафилокиназа–плазмин–плазминоген», который лизирует фибриновые сгустки. Одновременно образующийся плазмин усиливает фибринолитическую активность стафилокиназы, а его избыток быстро инактивируется α_2-антиплазмином. При ингибировании комплекса «плазмин–стафилокиназа» α_2-антиплазмином высвобождается активная молекула стафилокиназы для последующих рециклов. Рециркуляция стафилокиназы позволяет снизить применяемую в клинической практике дозу по сравнению с тканевыми активаторами плазминогена, и делает ее независимой от массы тела пациента [3].

Ингибирование комплекса «плазмин–стафилокиназа» в плазме происходит более чем в 100 раз быстрее в сравнении с тем же процессом в тромбе. Таким образом, стафилокиназа обладает высокой селективностью к фибрину, что предотвращает образование плазмина из плазминогена в системном кровотоке [4]. Благодаря высокой фибринселективности препарата, применение стафилокиназы характеризуется минимальным риском развития геморрагических осложнений.

В результате кинетического анализа взаимодействия стафилокиназы с плазмином было установлено, что каталитическая активность стафилокиназы в 1000 раз выше, чем у алтеплазы [5]. Высокая фибринселективность стафилокиназы сделала ее препаратом первого ряда для лечения ОИМпST и ишемического инсульта еще в конце прошлого столетия. Однако наличие иммуногенных свойств нативной молекулы стафилокиназы препятствовало ее внедрению в клиническую практику. Для создания неиммуногенной стафилокиназы была произведена замена аминокислот Lys_{74}, Glu_{75} и Arg_{77} на аланин в искомой молекуле. Рекомбинантная неиммуногенная стаифлокиназа представляет собой одноцепочечную молекулу, состоящую из 138 аминокислот, с молекулярной массой 15,5 кДа. Установлено, что фибринолитическая активность рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на 40% выше, чем у молекулы нативной стафилокиназы [6].

ЦЕЛЬЮ данной работы было изучение аллергизирующих и иммунотоксичных свойств молекулы рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в процессе доклинических и клинических исследованиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Доклинические исследования

Исследование аллергизирующих, иммунотоксических и иммуногенных свойств препарата рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы проведено в соответствии с требованиями Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (2005) в лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России под руководством проф. Е.В. Арзамасцева в период с сентября 2008 по январь 2010 года. Проведение исследований одобрено Этическим комитетом федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от 04.09.2008 г.)

Исследование влияния рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на реакцию гиперчувствительности немедленного типа у морских свинок

Исследования выполнены на 15 пёстрых самцах морских свинок со средней массой тела 290±20 г, полученных из питомника лабораторных животных «Столбовая» (ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России). Животные содержались в стандартных условиях вивария в вентилируемых клетках с 12-часовым режимом светового дня, при температуре воздуха +20°C и влажности воздуха 50–60%. Животные имели свободный доступ к корму и питьевой воде.

Морские свинки были разделены на три группы по 5 животных в каждой: контроль — физиологический раствор, 1 группа — рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа в дозе 0,665 мг/кг, 2 группа — рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа в дозе 1,33 мг/кг. Использованные дозы препарата соответствовали 5- и 10-кратной высшей суточной дозе, рекомендованной для человека (10 мг для человека или 0,133 мг/кг) [2]. Препарат вводили внутривенно в дозе 0,665 мг/кг дважды в сутки через день. Разрешающую дозу вводили внутривенно морским свинкам через 14 и 21 сут после сенсибилизации. Учёт интенсивности анафилактического шока оценивали с помощью индекса по Weigle [8].

Исследование влияния рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на реакцию гиперчувствительности замедленного типа у морских свинок

Исследования выполнены на 15 пёстрых самцах морских свинок со средней массой тела 290±20 г, которые были разделены на три группы по 5 животных в каждой. Группы и дозы были аналогичными предыдущему эксперименту. Животных сенсибилизировали 5-кратным внутримышечным введением рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы с интервалом в 5 сут. На 10 сут после последней сенсибилизации у животных на коже спины на участке 3×3 см выстригали шерсть и внутрикожно вводили 0,1 мл раствора рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы, в другую точку — такой же объём физиологического раствора. Учёт реакции проводили визуально по шкале кожных проб С.В. Суворова (1974) в баллах через 4 и 24 ч после внутрикожного введения разрешающей дозы.

Исследование влияния рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на клеточность подколенного лимфоузла у мышей

Исследования выполнены на 10 самцах мышей-гибридов F_1(CBAxC_{57}Bl$_6$) со средней массой тела 18±2 г, полученных из питомника лабораторных животных «Столбовая» (ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России). Животные содержались в стандартных условиях вивария в вентилируемых клетках с 12-часовым режимом светового дня, при температуре воздуха +20°С и влажности воздуха 50–60%. Животные имели свободный доступ к корму и питьевой воде. Мышам в подушечку левой задней лапы вводили 50 мкл рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в дозе 1,33 мг/кг, в подушечку правой задней лапы — физиологический раствор. Через 7 сут у мышей определяли клеточность левого и правого подколенных лимфоузлов, а затем вычисляли относительный индекс путём деления показателей левого лимфоузла на аналогичные показатели правого лимфоузла [8].

Исследование влияния рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на количество ядросодержащих и антителообразующих клеток в селезёнке у мышей

Опыт основан на определении числа ядросодержащих и антителообразующих клеток (АОК) в селезёнке по Ерне в соответствии с общепринятыми методами [9]. Исследования выполнены на 35 самцах мышей-гибридов F_1(CBAxC_{57}Bl$_6$) со средней массой тела 18±2 г, которые были разделены на 7 групп по 5 животных в каждой. Мышей иммунизировали внутривенным введением эритроцитов барана (ЭБ) («НПО «Микроген», Россия) в дозе 5×10^8 клеток/мышь. Животные группы 1 и 2 получали рекомбинантную неиммуногенную стафилокиназу внутрибрюшинно в дозах 1,33 и 2,66 мг/кг соответственно за сутки до иммунизации ЭБ (день -1), группы 3 и 4 — в тех же дозах через 1 ч после иммунизации (день 0), группы 5 и 6 — через 24 ч после иммунизации ЭБ (день +1). Контрольным мышам в «день +1» вводили физиологический раствор. На 5 сут после иммунизации у мышей извлекали селезёнку, которую дезинтегрировали в растворе Хенкса (pH=7,4). Суспензию клеток отделяли от элементов стромы фильтрованием через двуслойный капроновый фильтр, затем 3 раза отмывали и центрифугировали (ELMI CM-50, Латвия) при 200 g в течение 5 мин. После лизиса клеток эритроидного ряда раствором кислоты уксусной 3% в полученной суспензии подсчитывали количество кариоцитов на счётчике клеток (Пикоскель ПС-4М, Венгрия).

Исследование влияния рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на реакцию гиперчувствительности замедленного типа у мышей

Исследования выполнены на 35 самцах мышей-гибридов F1(CBAxC57Bl6) со средней массой тела 18±2 г, которые были разделены на 7 групп по 5 животных в каждой. Мышей иммунизировали подкожным введением в межлопаточную область ЭБ в дозе 2×10^8 клеток/мышь. Схема введения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы и распределение по группам было аналогичным предыдущему эксперименту. На 5 сут после иммунизации все животные получали в левую заднюю лапу разрешающую инъекцию ЭБ в дозе 1×10^8 клеток/мышь в объёме 50 мкл («опытная лапа»). В подушечку контралатеральной лапы («контрольная лапа») вводили физиологический

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-31-44

раствор. Результаты реакции регистрировали через 24 ч путём взвешивания «контрольной» и «опытной» лап. Индекс реакции (Хаитов Р.М., 2000) вычисляли как отношение разницы масс «опытной» и «контрольной» лап к массе «контрольной» лапы.

Статистическая обработка

Статистический анализ проведён при помощи языка R 4.2 (R Foundation, США). Для непрерывных показателей приведены среднее значение и стандартное отклонение (M±SD). Сравнение распределений в независимых группах для непрерывных параметров сделано при помощи критерия Манна–Уитни, для дискретных — при помощи точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при p <0,05.

Клинические исследования

В соответствии с разрешением Минздрава России № 261 от 16.05.2014 г. в период с октября 2014 по август 2016 гг. было проведено многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности однократного болюсного введения препарата рекомбинантной стафилокиназы (15 мг) и препарата тканевого активатора плазминогена тенектеплаза (30–50 мг) у пациентов с ОИМпST на базе 11 ведущих медицинских учреждений России [10, 11]. Перед включением в исследование все пациенты подписали форму информированного согласия. Исследование одобрено Советом по этике Минздрава России (протокол № 81 от 15.04.2014 г.) и локальными комитетами по этике на базе исследовательских центров.

Клиническое исследование влияния рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на образование специфических антител

В исследовании приняли участие 382 пациента. *Критерии включения:* диагноз ОИМ с подъёмом сегмента ST более 1 мм в двух и более последовательных отведениях от конечностей и/или более 2 мм в грудных отведениях в первые 12 ч от начала заболевания. *Критерии невключения:* кровотечения, геморрагический инсульт, ишемический инсульт в предшествующие 6 мес, заболевания с повышенным риском кровотечений. Полный перечень критериев включения и невключения в исследование, а также критерии оценки эффективности и безопасности тромболитической терапии опубликованы ранее [10, 11].

Пациенты были рандомизированы в две группы (по n=191) для назначения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы (Фортелизин®, ООО «СупраГен», Россия) или тенектеплазы (Метализе®, Boehringer Ingelheim International, Германия). Рандомизация осуществлялась методом конвертов, блоками по 4 препарата (2 — рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа и 2 — тенектеплаза). Последовательность рандомизационных номеров сгенерирована независимым биостатистиком. Рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа вводилась в дозе 15 мг вне зависимости от массы тела болюсно в течение 10–15 сек, тенектеплаза — болюсно в дозе 30–50 мг в зависимости от массы тела, согласно инструкции по медицинскому применению[1]. У 100 пациентов из группы рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы проводился забор крови на определение титра антител к рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназе и нейтрализующей активности плазмы до ее введения, а также на 7, 14 и 30 сут после введения.

Определение титра специфических антител проводили в ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН с помощью твердофазного непрямого иммуноферментного анализа по стандартной методике [12]. Исследуемые пробы плазмы, полученные от пациентов после однократного внутривенного введения препарата, разводили буферным раствором (20 мМ Трис-HCl, 150 мМ NaCl, 0,005% твин-20, pH=8,0) 1:100, 1:400, 1:1600, 1:6400, 1:25600, 1:102400. В лунки вносили по 100 мкл разведений исследуемых проб. Планшет инкубировали в течение 60 мин при температуре 37°C. После инкубации удаляли жидкость и трижды промывали лунки буферным раствором (20 мМ Трис-HCl, 150 мМ NaCl, 0,005% твин-20, pH=8,0). В каждую лунку вносили по 100 мкл раствора вторичных антитела кролика к IgG человека, меченных пероксидазой хрена (1:1000, pH=8,0) (Sigma, США) и инкубировали в течение 60 мин при температуре 37°C. После инкубации лунки вновь промывали буферным раствором. Вносили 100 мкл субстрата (0,07% ортофенилендиамин, 0,06% H_2O_2, pH=5,0) в каждую лунку. Инкубировали при комнатной температуре в течение 3–5 мин до появления окрашивания в отрицательном контрольном образце. Вносили в каждую лунку по 50 мкл стоп-реагента (раствор кислоты серной 10%). Через 15 мин после добавления стоп-реагента измеряли оптическую плотность в каждой лунке при 490 нм на фотометре для микропланшетов «ImmunoChem-2100» (США). Определяли максимальное разведение образца, при котором значение оптической плотности положительных лунок трёхкратно превышало соответствующее значение отрицательных лунок. Титр специфических

[1] Метализе®. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=123f0609-001e-4e9c-8830-34e99ca499df

антител к рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназе рассчитывали по формуле:

$$T = \frac{1}{P_{макс}},$$

где $P_{макс}$ – максимальное разведение, при котором значение оптической плотности в положительных лунках трёхкратно превышает значение оптической плотности в отрицательных лунках.

Клиническое исследование нейтрализующей активности плазмы пациентов после введения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы

Определение нейтрализующей активности проводили в соответствии с методикой D. Collen [13]. Разведения исследуемых проб готовили аналогично предыдущему эксперименту. В микропробирки вносили 5 мкл исследуемой пробы и 5 мкл раствора препарата в диапазоне концентраций 0,2–100 мкг/мл, перемешивали и вносили 10 мкл раствора тромбина (5 ед. NIH/мл, pH=7,4). Образцы инкубировали в течение 20 мин при температуре 37°C. Определяли диапазон концентраций рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы, при которых наблюдался момент лизиса тромба и время. Для каждой исследуемой пробы строили график зависимости времени лизиса тромба (мин) от концентрации препарата (мкг/мл). С помощью графиков определяли нейтрализующую активность — концентрацию препарата, при которой время лизиса тромба составляло 20 мин.

Статистическая обработка

Статистический анализ проведён при помощи языка R 4.2 (R Foundation, США). Непрерывные переменные описаны в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD) или медианой и квартилями (Me [Q1; Q3]). Категориальные переменные представлены абсолютными и относительными частотами. Для сравнения непрерывных переменных использовали *U*-критерий Манна-Уитни, для сравнения категориальных переменных применяли двусторонний точный тест Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Доклинические исследования

Исследование влияния рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на реакцию гиперчувствительности немедленного типа (анафилактического шока) у морских свинок

Установлено, что после двукратного внутрибрюшинного введения морским свинкам на 14 сут сенсибилизации рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в дозе 1,33 мг/кг (10-кратная высшая суточная терапевтическая доза для человека) анафилактического шока не вызывало (табл. 1). Изменений в поведении животных — их общем состоянии, показателях жизненно важных функций по сравнению с контрольными животными, получавшими физиологический раствор, — не выявлено (индекс реакции по Weigle равен 0). Таким образом, рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа не вызывала анафилактический шок у морских свинок.

Исследование влияния рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на реакцию гиперчувствительности замедленного типа у морских свинок

После сенсибилизации морских свинок рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназой в течение 25 сут внутрикожного введения препарата, случаев гиперемии, признаков отёка или воспаления не обнаружено ни у одного из животного экспериментальных групп (0 баллов по шкале С.В. Суворова). Поведение и состояние животных соответствовало особям контрольной группы.

Исследование влияния рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на клеточность подколенного лимфоузла у мышей

Через 7 сут после введения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в подушечку левой задней лапы мыши в 10-кратной высшей суточной дозе, рекомендованной для человека, определяли клеточность правого и левого подколенных лимфоузлов в сравнении с контролем. Результаты подсчёта представлены в таблице 2. Достоверных различий между животными выявлено не было.

Индекс клеточности подколенных лимфоузлов «опытной» и «контрольной» лап составил 0,91[2]. Таким образом, рекомбинантая неиммуногенная стафилокиназа не влияла на клеточность подколенных лимфоузлов и не обладала аллергизирующими свойствами.

Исследование влияния рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на количество ядросодержащих и антителообразующих клеток в селезёнке у мышей

Препарат вводился мышам за 1 сут, в день введения ЭБ, либо в день после иммунизации ЭБ в дозах, в 10 и в 20 раз превышающих высшую суточную дозу для человека. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Представленные в таблице 3 данные показывают, что однократное внутрибрюшинное

[2] Индекс 1,00 свидетельствует о равенстве показателей клеточности правого и левого лимфоузлов. Чем он меньше, тем больше различие.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-31-44

введение мышам рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы не влияло на клеточность селезёнки.

Из данных результатов подсчёта количества АОК в селезёнке мышей на 5 сут после иммунизации, представленных в таблице 4, видно, что достоверные различия в количестве АОК между группами животных, получавших рекомбинантную неиммуногенной стафилокиназу в различных дозах в разные сроки относительно иммунизации ЭБ и контрольными животными, отсутствовали.

Таким образом, препарат не оказывал влияния на число ядросодержащих клеток и АОК в селезёнке мышей, иммунизированных ЭБ, и, следовательно, не влиял на клеточный и гуморальный иммунный ответ.

Изучение влияния рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на реакцию гиперчувствительности замедленного типа у мышей

После иммунизации мышей ЭБ и рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназой в левую заднюю лапу вводили разрешающую инъекцию ЭБ, а в подушечку контралатеральной лапы — физиологический раствор. Индекс реакции животных разных групп представлен в таблице 5.

Анализ данных, представленных в таблице 5, свидетельствует о том, что препарат в испытанных дозах 1,33 и 2,66 мг/кг и схемах сенсибилизации не оказывал влияния на формирование клеточного иммунитета.

Таким образом, при проведении доклинических исследований аллергизирующих и иммунотоксичных свойств рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы было установлено, что препарат при введении морским свинкам и мышам в дозах, в 5, 10 и 20 раз превышающих терапевтические для человека, не обладает влиянием на клеточный и гуморальный иммунный. Полный комплекс доклинических исследований рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы, включающий оценку острой и подострой (субхронической) токсичности, мутагенности, генотоксичности, эмбриотоксичности, репротоксичности и тератогенности также показал ее безопасность и отсутствие токсичных свойств [15], что позволило получить разрешение для проведения клинических исследований препарата в качестве фибринолитического средства у пациентов с ОИМпST.

Клинические исследования

Клиническое исследование влияния рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на образование специфических антител и нейтрализующей активности плазмы пациентов

В исследование было включено 100 пациентов с ОИМпST, которые получали препарат рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы однократно болюсно в дозе 15 мг. Демографические, антропометрические, данные анамнеза, клинические характеристики и временные интервалы представлены в таблице 6.

К мужскому полу принадлежали 76% участников исследования. Средний возраст составил 58,9±9,9 лет. Доля пациентов с артериальной гипертонией составила 75%, предшествующим инфарктом миокарда — 12%, нарушениями липидного обмена — 86%. В исследуемой популяции преобладали нижние инфаркты (56%).

Оценка эффективности и безопасности тромболитической терапии представлена в таблице 7.

Снижение сегмента ST через 90 мин на 50% от исходного отмечено у 80% пациентов. Восстановление коронарного кровотока по критериям TIMI 2+TIMI 3 наблюдалось у 70%. Смерть от всех причин составила 3%. При использовании рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы не зарегистрировано внутричерепных кровоизлияний. Ни у одного пациента с кардиогенным шоком в группах не наблюдалось больших кровотечений и геморрагического инсульта. В результате исследования аллергических реакций не зарегистрировано.

При исследовании титров специфических антител у пациентов с ОИМпST, которым вводили рекомбинантную неиммуногенную стафилокиназу установлено, что у 30 (30%) пациентов специфические антитела обнаружены не были. У 70 (70%) пациентов специфические антитела были обнаружены с низким титром — в диапазоне 1/100–1/800.

При определении нейтрализующей активности плазмы крови пациентов с ОИМпST, которым вводили рекомбинантную неиммуногенную стафилокиназу, было выявлено, что пробы 70 (70%) пациентов не обладали нейтрализующей активностью. Пробы остальных 30 (30%) пациентов характеризовались нейтрализующей активностью в дозе 0,33±0,02 мкг/мл Ранее было показано, что средние значения нейтрализующей активности нативной стафилокиназы были кратно выше в диапазоне 9–93 мкг/мл [14–16].

Таким образом, среднее значение нейтрализующей активности плазмы крови пациентов после введения рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в 30–310 раз ниже, чем после введения нативной стафилокиназы.

С учетом того, что определяемая концентрация рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в крови при однократном болюсном введении в дозе 15 мг составляет 2,5 мкг/мл, то есть в 7,8 раз выше, чем нейтрализующая активность проб плазмы крови (0,33 мкг/мл), наблюдаемой только у 30% пациентов, можно сделать вывод о том, что введение препарата не приводит к образованию антител, способных нейтрализовать его действие при повторном введении.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Научно-практический журнал
ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
(PHARMACY & PHARMACOLOGY)

Таблица 1 – Влияние рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на реакцию гиперчувствительности немедленного типа у морских свинок

Группы животных, дозы	Индекс реакции по Weigle, M±SD	*p*
Контроль	0,0±0,00	–
1 группа, 0,665 мг/кг	0,0±0,00	1,00
2 группа, 1,33 мг/кг	0,0±0,00	1,00

Таблица 2 – Влияние рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на клеточность подколенных лимфоузлов у мышей-гибридов F_1(CBAx$C_{57}Bl_6$)

Группы животных, дозы	Клеточность подколенных лимфоузлов, млн/мл, M±SD	*p*
Контроль	0,78±0,07	–
1 группа, 1,33 мг/кг	0,71±0,07	0,95

Таблица 3 – Влияние рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на клеточность селезёнки мышей F_1(CBAx$C_{57}Bl_6$), иммунизированных эритроцитами барана

Группы животных, дозы	Количество кариоцитов, 10^7/селезёнку, M±SD	*p*
Контроль	26,88±1,67	–
1 группа, 1,33 мг/кг «день -1»	25,64±0,93	0,89
2 группа, 2,66 мг/кг «день -1»	26,62±2,77	0,98
3 группа, 1,33 мг/кг «день 0»	28,44±1,84	0,91
4 группа, 2,66 мг/кг «день 0»	24,48±2,96	0,82
5 группа, 1,33 мг/кг «день +1»	27,71±1,45	0,85
6 группа, 2,66 мг/кг «день +1»	28,48±1,81	0,95

Примечание: животные группы 1 и 2 получали рекомбинантную неиммуногенную стафилокиназу внутрибрюшинно в дозах 1,33 и 2,66 мг/кг соответственно за сутки до иммунизации ЭБ («день -1»), группы 3 и 4 — в тех же дозах через 1 ч после иммунизации («день 0»), группы 5 и 6 — через 24 ч после иммунизации ЭБ («день +1»).

Таблица 4 — Влияние рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на количество АОК у мышей F_1(CBAxC57Bl6), иммунизированных эритроцитами барана

Группы животных, дозы	Количество антителообразующих клеток в селезёнке, 1×10^4, M±SD	*p*
Контроль	8,66±1,73	–
1 группа, 1,33 мг/кг «день -1»	10,29±1,32	0,72
2 группа, 2,66 мг/кг «день -1»	8,65±2,22	0,95
3 группа, 1,33 мг/кг «день 0»	9,39±1,41	0,80
4 группа, 2,66 мг/кг «день 0»	9,03±1,14	0,82
5 группа, 1,33 мг/кг «день +1»	9,96±1,95	0,78
6 группа, 2,66 мг/кг «день +1»	10,12±0,68	0,75

Примечание: животные группы 1 и 2 получали рекомбинантную неиммуногенную стафилокиназу внутрибрюшинно в дозах 1,33 и 2,66 мг/кг соответственно за сутки до иммунизации ЭБ («день -1»), группы 3 и 4 — в тех же дозах через 1 ч после иммунизации («день 0»), группы 5 и 6 — через 24 ч после иммунизации ЭБ («день +1»).

Таблица 5 – Влияние рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы на развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа у мышей F_1(CBAx$C_{57}Bl_6$)

Группы животных, дозы	Индекс реакции, M±SD	*p* (в сравнении с контролем)
Контроль	19,81±2,43	–
1 группа, 1,33 мг/кг «день -1»	17,96±2,64	0,75
2 группа, 2,66 мг/кг «день -1»	19,91±2,59	0,96
3 группа, 1,33 мг/кг «день 0»	24,52±3,85	0,12
4 группа, 2,66 мг/кг «день 0»	23,48±2,77	0,35
5 группа, 1,33 мг/кг «день +1»	22,16±1,62	0,59
6 группа, 2,66 мг/кг «день +1»	20,46±0,94	0,79

Примечание: животные группы 1 и 2 получали рекомбинантную неиммуногенную стафилокиназу внутрибрюшинно в дозах 1,33 и 2,66 мг/кг соответственно за сутки до иммунизации ЭБ («день -1»), группы 3 и 4 — в тех же дозах через 1 ч после иммунизации («день 0»), группы 5 и 6 — через 24 ч после иммунизации ЭБ («день +1»).

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-31-44

Таблица 6 — Исходные характеристики пациентов

Характеристики	Показатель (*n*=100)
Пол, мужчин/женщин	76/23 (76%/23%)
Возраст, лет	58,9±9,9
Пациентов старше 75 лет	6 (6%)
Вес, кг	83,8±14,2
Индекс массы тела, кг/м^2	28,5±4,5
Инфаркт миокарда	12 (12%)
Артериальная гипертония	75 (75%)
Сахарный диабет II типа	14 (14%)
Дислипидемия	86 (86%)
Курение	39 (39%)
Подъем сегмента ST, мм	3,58±1,96
САД, мм рт. ст.	118,6±8,2
ДАД, мм рт. ст.	74,7±7,2
ЧСС, уд/мин	75,9±14,7
Локализация ОИМпST:	
передний	42 (42%)
нижний	56 (56%)
другая	2 (2%)
Тип сердечной недостаточности по Killip:	
I	87 (87%)
II	8 (8%)
III	3 (3%)
IV	2 (2%)
Время «боль-игла», мин	205,8±104,7

Таблица 7 – Оценка эффективности и безопасности тромболитической терапии

Критерий	Показатель (*n*=100), абс. (%)
Снижение сегмента ST через 90 мин на 50%	80 (80%)
Восстановление коронарного кровотока по критериям TIMI:	
0	24 (24%)
1	6 (6%)
2	32 (32%)
3	38 (38%)
2+3	70 (70%)
Смерть от всех причин	3 (3%)
Кардиогенный шок	4 (4%)
Повторный инфаркт миокарда	4 (4%)
Большие кровотечения	1 (1%)
Внутричерепное кровоизлияние	0 (0%)
Малые кровотечения	3 (3%)
Аллергические реакции	0 (0%)

ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с Правилами надлежащей клинической практики, утверждёнными Евразийской экономической комиссией, оценка аллергизирующих, иммунотоксичных и иммуногенных свойств оригинальных молекул является одним из важнейших этапов исследований, необходимых для дальнейших клинических испытаний и регистрации лекарственного препарата. Иммуногенность может провоцировать такие серьёзные побочные явления со стороны иммунной системы, как анафилактический шок и отёк Квинке. В соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России «Анафилактический шок» (2020)[3], под анафилактическим шоком понимается «острая недостаточность кровообращения, проявляющаяся снижением систолического артериального давления

[3] Клинические рекомендации Минздрава России «Анафилактический шок» (2020). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/263_2

ниже 90 мм рт. ст. или на 30% от рабочего уровня и приводящая к гипоксии жизненно важных органов». Следует подчеркнуть, что такой диагноз без выраженных гемодинамических нарушений неправомерен и должен рассматриваться как анафилаксия. Анафилактический шок относится к реакции гиперчувствительности немедленного типа, протекающей с участием иммуноглобулинов класса Е, фиксированных на поверхности мембран базофилов и тучных клеток[4]. От анафилактического шока следует отличать ангионевротический отёк (отёк Квинке) — локализованный транзиторный остро возникающий отёк кожи или слизистых оболочек, а также крапивницу — группу заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей или ангиоотёков[5].

В данной статье представлены результаты доклинических и клинических исследований аллергизирующих, иммунотоксичных и иммуногенных свойств молекулы рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы. При проведении комплекса доклинических исследований установлено, что препарат не обладает влиянием на клеточный и гуморальный иммунный ответ у морских свинок и мышей в дозах, в 5, 10 и 20 раз превышающих терапевтические для человека. Рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа не вызывает анафилактический шок и развитие отёка у экспериментальных животных при внутривенном, внутримышечном и подкожном введении. В экспериментах по ингаляционному введению рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы мышам с острым респираторным дистресс-синдромом [17] было установлено, что препарат также не вызывал аллергические реакции и не оказывал раздражающего действия на дыхательные пути, сокращал отложение фибриногена в лёгких и оказывал нормализующее влияние на концентрацию провоспалительных цитокинов — ИЛ-1α, ИЛ-17А, ИЛ-6.

Клиническое исследование нейтрализующей активности плазмы крови пациентов, которым вводилась рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа, показало, что пробы, взятые у 70% пациентов с ОИМпST не обладают нейтрализующей активностью в отношении препарата. У остальных 30% пациентов средние значения нейтрализующей активности плазмы крови после однократного введения препарата не превышали 0,3 мкг/мл, что в 30–310 раз ниже, чем после введения нативной молекулы стафилокиназы. Эти значения существенно ниже концентрации препарата в крови, поэтому они не способны нейтрализовать его действие в случае повторного введения.

В 2012 году по результатам проведённых доклинических и клинических исследований Минздрав России зарегистрировал оригинальный тромболитический препарат рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы — Фортелизин® (производство ООО «СупраГен», Россия; регистрационное удостоверение №ЛП-001941 от 18.12.2012) для лечения пациентов с ОИМпST.

По данным регистров мониторинга безопасности и эффективности рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы, с 2012 года препарат использован более чем у 50 тыс. пациентов с ОИМпST [18] и более чем у 20 тыс. с ишемическим инсультом. По данным IMS Health по состоянию на март 2025 г. препарат рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы применён более чем у 200 тыс. пациентов. За указанный период в автоматизированной информационной системе Росздравнадзора было зарегистрировано 18 (0,009%) сообщений о развитии анафилактического шока после применения препарата. Это нашло отражение в разделе «Побочное действие»[6] в инструкции по медицинскому применению препарата, где указано, что такие нарушения со стороны иммунной системы, как анафилактоидные реакции, встречаются очень редко (<1 на 10 тыс. случаев). Таким образом, отсутствие иммуногенных свойств рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы и ее высокая безопасность в отношении иммунной системы подтверждены многолетним опытом применения у широкого круга пациентов.

В проведенных клинических исследованиях рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы не было зарегистрировано таких серьёзных нежелательных явлений, как анафилактический шок, крапивница или отёк Квинке.

В исследованиях ФРИДОМ1 [10, 11] рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа в дозе 15 мг была не менее эффективна, чем тенектеплаза по показателю восстановления коронарного кровотока по данным коронарографии (70 *vs* 71%, *p*=0,76) и ЭКГ (8% *vs* 80%, *p*=0,81); отсутствие внутричерепных кровоизлияний и высокая эффективность рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы позволили ее зарегистрировать для лечения пациентов с ОИМпST. В настоящее время рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа входит в Клинические рекомендации и стандарты лечения пациентов с ОИМпST. В Евразийских клинических рекомендациях по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST в качестве преимуществ препарата отдельно указано отсутствие

[4] Там же.
[5] Там же.
[6] Фортелизин®. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9721d84a-5efa-4a24-b940-d711798bd51c

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-31-44

антигенности. Приказом Минздрава России № 1165н от 28.10.2020 г. рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, включён в обязательные требования к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями укладок и наборов для оказания скорой медицинской помощи.

По данным регистра РЕГИОН-ИМ ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, 36% пациентов с ОИМпST получают тромболитическую терапию с использованием рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы, а на догоспитальном этапе этот показатель достигает 42%. Частота использования рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в первичных сосудистых отделениях достигает 51% [19].

В исследовании ФРИДА было показано, что рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа является эффективным и безопасным тромболитическим средством для лечения пациентов с ишемическим инсультом в течение 4,5 ч от начала проявления первых симптомов [21, 22]. По показателю количества пациентов с хорошим функциональным восстановлением (0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина) препарат был не менее эффективен, чем алтеплаза (50 *vs* 41%, *p*=0,10). Рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа применяется в виде быстрого однократного болюса (10 с) в единой дозе 10 мг у пациентов с ишемическим инсультом с любой массой тела. В 2024 году препарат рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы был внесён в клинические рекомендации по лечению ишемического инсульта в первые 4,5 часа от начала заболевания.

В исследовании ФОРПЕ представлены результаты использования рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с массивной ТЭЛА [22, 23]. Рекомбинантная стафилокиназа не уступает алтеплазе по первичной конечной точке эффективности «смертность от всех причин в течение 7 дней» (2 *vs* 3%, *p*=1,00) и обладает высоким профилем безопасности. Применение рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы не сопровождалось развитием больших кровотечений, которые возникали при применении препарата алтеплаза (0 *vs* 3%, *p*=0,06) и геморрагического инсульта (0 *vs* 2%, *p*=0,25). По данным МСКТ с контрастированием легочных артерий, показано значительное уменьшение тромботических масс (65,8 *vs* 47,4%, *p* <0,001) и сокращение размеров правого желудочка (50 *vs* 39 мм, *p* <0,001) через 24 ч после проведения тромболизиса рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназой. В настоящее время начато двойное слепое плацебо контролируемое клиническое исследование рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска (разрешение Минздрава России № 106 от 21.03.2024 г., clinicaltrials.gov № NCT06362746) [24].

Проводится клиническое исследование рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы при ее интраартериальном интратромбальном введении у пациентов с тромбозом артерий нижних конечностей в сравнении с хирургическими методами лечения ФОРАТ (исследователь-координатор — академик И.И. Затевахин, разрешение Минздрава России № 184 от 18.03.2022 г., clinicaltrials.gov № NCT05372718) [25].

Наряду с Российской Федерацией, препарат рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы зарегистрирован в ряде стран СНГ (Таджикистан, Туркменистан) и в настоящее время приходит регистрацию в странах ЕАЭС, Азербайджане, Грузии, Узбекистане.

Ограничения исследования

В представленном клиническом исследовании препарат рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы вводился в соответствии с инструкцией по медицинскому применению однократно болюсно. Исследования после болюсно-инфузионного введения препарата не проводились. Также не проводились исследования нейтрализующей активности плазмы крови и титров специфических антител после повторного применения препарата. Клинический опыт его двукратного использования свидетельствует о сохранении эффективности и об отсутствии нейтрализующей активности плазмы крови, что было показано у пациента с массивной ТЭЛА на фоне осколочного ранения [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях ежегодного увеличения количества процедур тромболизиса следует учитывать риски возникновения нежелательных явлений. В этой связи крайне актуальным является проведение всестороннего изучения аллергизирующих и иммунотоксичных свойств молекулы рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназы в доклинических и клинических исследованиях. По результатам полного комплекса проведённых испытаний было убедительно доказано, что рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа не обладает аллергизирующими, иммуногенными и иммунотоксичными свойствами. Полученные в ходе настоящих исследований данные, несомненно, будут способствовать более активному распространению тромболитической терапии с использованием неиммуногенной стафилокиназы, что в перспективе будет повышать качество оказания медицинской помощи населению.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.) (№ 122030100170-5).
Неиммуногенная рекомбинантная стафилокиназа предоставлена ООО «СупраГен» (Россия).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Маркин С.С. — разработка дизайна исследования, редактирование и окончательное утверждение текста статьи; Иванов С.В. — написание текста статьи; Белецкий И.П. — разработка дизайна исследования, администрирование; Захарова М.В. — проведение экспериментов, статистическая обработка данных; Пономарев Э.А. — проведение клинического исследования; Арзамасцев Е.В. — проведение экспериментов, статистическая обработка данных. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // Lancet. – 2020. – Vol. 396, No. 10258. – P. 1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: Lancet. – 2020. – Vol. 396, No. 10262. – P. 1562. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32226-1
2. Collen D. Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin-selective thrombolytic agent // Nature Medicine. – 1998. – Vol. 4, No. 3. – P. 279–284. DOI: 10.1038/nm0398-279
3. Christener R.B., Boyle M.D. Role of Staphylokinase in the acquisition of plasmin-(ogen) dependent enzymatic activity by Staphylococci // J Infect Dis. – 1986. – Vol. 173, No. 1. – P. 104–112. DOI: 10.1093/infdis/173.1.104
4. Verstraete M. Third-Generation Thrombolytic Drugs // Am J Med. 2000. – Vol. 109, No. 1. – P. 52–58. DOI: 10.1016/s0002-9343(00)00380-6
5. Toul M., Nikitin D., Marek M., Damborsky J., Prokop Z. Extended mechanism of the plasminogen activator staphylokinase revealed by global kinetic analysis: 1000-fold higher catalytic activity than that of clinically used alteplase // ACS Catalysis. – 2022. – Vol. 12. – P. 3807–3814. DOI: 10.1021/acscatal.1c05042
6. Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А., Низов А.А., Пономарев Э.А., Лебедев П.А. Клиническое исследование отечественного фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин® (III фаза) // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – № 1. – С. 105–110. EDN: OPPLCH
7. Weigle W.O., Cochrane C.G., Dixon F.J. Anaphylactogenic properties of soluble antigen-antibody complexes in guinea pig and rabbit // Journal of Immunology. – 1960. – Vol. 85. – P. 469–477.
8. Descotes J., Verdier F. Popliteal lymph node assay. In: Methods in Immunotoxicology, Volume 1. Wiley-Liss, Inc., 1995.
9. Jerne N.K., Nordin A.A., Plaque formation in agar by single antibody-producing cells // Science. – 1963. – Vol. 140, No. 3565. – P. 405.
10. Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л., Клейн Г.В., Аксентьев С.Б., Платонов Д.Ю., Вышлов Е.В., Пономарев Э.А., Рабинович Р.М., Макаров Е.Л., Кулибаба Е.В., Юневич Д.С., Крицкая О.В., Баранов Е.А., Талибов О.Б., Герасимец Е.А. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 11. – С. 110–116. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-11-110-116
11. Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л., Клейн Г.В., Аксентьев С.Б., Платонов Д.Ю., Вышлов Е.В., Пономарев Э.А., Рабинович Р.М., Макаров Е.Л., Кулибаба Е.В., Юневич Д.С., Крицкая О.В., Баранов Е.А., Талибов О.Б., Куценко В.А., Орловский А.А., Вязова Н.Л., Колединский А.Г., Семенов А.М., Семенов М.П., Яровая Е.Б., Ускач Т.М., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Маркин С.С. Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 8. – С. 5178. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5178
12. Lequin R.M. Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) // Clinical Chemistry. – 2005. – Vol. 51, No. 12. – P. 2415–2418. DOI: 10.1373/clinchem.2005.051532
13. Collen D., Moreau H., Stockx L., Vanderschueren S. Recombinant staphylokinase variants with altered immunoreactivity. II. Thrombolytic properties and antibody induction // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 207–216.
14. Маркин С.С., Семенов А.М., Арзамасцев Е.В., Марков В.А., Вышлов Е.В., Низов А.А., Аксентьев С.Б., Пономарев Э.А., Гридасов Г.Н., Лебедев П.А., Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Доклинические и клиническое исследование фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин® // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 80–86. EDN: QBXHQB
15. Collen D., Stockx L., Lacroix H., Suy R. Vanderschueren S. Recombinant Staphylokinase Variants With Altered Immunoreactivity IV. Identification of variants with reduced antibody induction but intact potency // Circulation. – 1997. – Vol. 95, No. 2. – P. 463–472.
16. Laroche Y., Heymans S., Capaert S., De Cock F., Demarsin E., Collen D. Recombinant staphylokinase variants with reduced antigenicity due to elimination of B-lymphocyte epitopes // Blood. – 2000. – Vol. 96, No. 4. – P. 1425–1432.
17. Markin S.S., Lapshin R.D., Baskina O.S., Korotchenko S.A., Mukhina I.V., Ivanov S.V., Semenov M.P., Beregovykh V.V., Semenov A.M.. Nebulized Non-Immunogenic

Staphylokinase in the Mice Acute Lung Injury Model // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23, No. 16. – P. 9307. DOI: 10.3390/ijms23169307.

18. Терещенко С.Н., Багненко С.Ф., Марков В.А., Мирошниченко А.Г., Серебренников И.И., Крылов С.О., Лищенко А.Н., Горбачева С.М., Кузнецов В.В., Остроумова Л.А., Ихаев А.Б., Дупляков Д.В., Чефранова Ж.Ю., Константинов С.Л., Вышлов Е.В., Пономарев Э.А., Рабинович Р.М., Петрушин М.А., Куценко В.А., Колединский А.Г., Вязова Н.Л., Стрябкова Г.И., Ускач Т.М., Миннуллин И.П., Гапонова Н.И., Труханова И.Г., Прохасько Л.В., Мухин С.И., Костылев В.В., Краузе О.В., Белова Л.П., Лесников Е.В., Жуков Г.П., Прибылов С.А., Фарсиянц А.В., Жиров А.В., Штегман О.А., Иванов В.Б., Тимощенко Е.С., Макаров Е.Л., Толстой О.А., Сачков Д.Ю., Карамова И.М., Рахматуллин А.Р., Костогрыз В.Б., Волков Е.С., Рукосуев Е.В., Юркин Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Эрлих А.Д., Иванов С.В., Семенов А.М., Семенов М.П., Яровая Е.Б., Маркин С.С. Безопасность догоспитального тромболизиса неиммуногенной стафилокиназой у 51021 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: данные ФРИДОМ-регистра // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 6. – С. 6355. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6355
19. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Эрлих А.Д., Певзнер Д.В., Гулян Р.Г., Рытова Ю.К., Дмитриева Н.Ю., Вознюк Я.М., Мусихина Н.А., Назарова О.А., Погорелова Н.А., Санабасова Г.К., Свиридова А.В., Сухарева И.В., Филинова А.С., Шилко Ю.В., Ширикова Г.А. Особенности реперфузионной стратегии лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда – РЕГИОН-ИМ // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 2 – С. 3–17. DOI: 10.18087/cardio.2024.2.n2601
20. Gusev E.I., Martynov M.Yu., Nikonov A.A., Shamalov N.A., Semenov M.P., Gerasimets E.A., Yarovaya E.B., Semenov A.M., Archakov A.I., Markin S.S.; FRIDA Study Group. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4.5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial // Lancet Neurology. – 2021. – Vol. 20, No. 9. – P. 721–728. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00210-6
21. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А., Яровая Е.Б., Семенов М.П., Семенов А.М., Орловский А.А., Куценко В.А., Никонов А.А., Аксентьев С.Б., Юневич Д.С., Алашеев А.М., Андрофагина О.В., Бобков В.В., Хорошавина К.В., Горбачев В.И., Коробейников И.В., Грешнова И.В., Добровольский А.В., Елеманов У.А., Жуковская Н.В., Захаров С.А., Чирков А.Н., Корсунская Л.Л., Нестерова В.Н., Никонова А.А., Низов А.А., Гиривенко А.И., Пономарев Э.А., Попов Д.В., Прибылов С.А., Семихин А.С., Тимченко Л.В., Жадан О.Н., Федянин С.А., Чефранова Ж.Ю., Лыков Ю.А., Чуприна С.Е., Воробьев А.А., Арчаков А.И., Маркин С.С. Неиммуногенная стафилокиназа — новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 7. – С. 56–65. DOI: 10.17116/jnevro202212207156
22. Kirienko A.I., Leontyev S.G., Tereschenko S.H., Yavelov I.S., Shakhnovich R.M., Erlikh A.D., Talibov O.B., Yarovaya E.B., Semenov A.M., Semenov M.P., Ivanov S.V., Beregovykh V.V., Archakov A.I., Markin S.S.; FORPE study group. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with massive pulmonary embolism: a randomised open-label, multicenter, parallel-group, non-inferiority trial FORPE // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2025. – Vol. 23, No. 2. – P. 657–667. DOI: 10.1016/j.jtha.2024.09.035
23. Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Яровая Е.Б., Константинов С.Л., Орлов Б.Б., Мерай И., Дупляков Д.В., Олейников В.Е., Васильева Е.Ю., Пономарев Э.А., Прибылов С.А., Комарова А.Г., Бобков В.В., Рабинович Р.М., Клейн Г.В., Шогенов З.С., Карабач Ю.В., Золкин В.Н., Кулабухов В.В., Кашталап В.В., Линев К.А., Стрябкова Г.И., Яснопольская Н.В., Толмачева В.Ю., Чефранова Ж.Ю., Лыков Ю.А., Панина Е.С., Соловьева Н.В., Рыбин Е.В., Фурман Н.В., Кулибаба Е.В., Макухин В.В., Колединский А.Г., Муллова И.С., Черепанова Н.А., Павлова Т.В., Саввинова П.П., Либов И.А., Игошин А.С., Богомазов И.Ю., Печерина Т.Б., Людневе Л.О., Власов П.Н., Авдеева И.В., Максимов Д.Б., Комиссарова Е.В., Иванов В.С., Вязова Н.Л., Вышлов Е.В., Куртасов Д.С., Куценко В.А., Ивлев О.Е., Сопленкова А.Г., Терещенко С.Н., Явелов И.С., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Талибов О.Б., Семенов А.М., Семенов М.П., Иванов С.В., Ромашова Ю.А., Береговых В.В., Арчаков А.И., Маркин С.С. Неиммуногенная стафилокиназа — тромболитический препарат в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии: результаты клинического исследования ФОРПЕ // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 6157. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6157
24. Терещенко С.Н., Яровая Е.Б., Леонтьев С.Г., Явелов И.С., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Ускач Т.М., Дупляков Д.В., Куценко В.А., Ивлев О.Е., Сопленкова А.Г., Семенов А.М., Семенов М.П., Иванов С.В., Маркин С.С. Неиммуногенная стафилокиназа у пациентов с массивной тромбоэмболией легочных артерий промежуточно-высокого риска: протокол многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования ФОРПЕ-2 // Российский кардиологический журнал. – 2025. –Т. 30, № 2. – С. 6291. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6291
25. Затевахин И.И., Чупин А.В., Карпенко А.А. Интраартериальный тромболизис неиммуногенной стафилокиназой в сравнении с хирургическими методами лечения у пациентов с тромбозом артерий нижних конечностей различной степени ишемии: Протокол многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования ФОРАТ // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского. – 2025. – Т. 31, № 2. – С. 33–41. DOI: 10.33029/1027-6661-2025-31-2-33-41
26. Константинов С.Л., Стрябкова Г.И., Басараб А.И., Кравчук В.Н., Кажанов И.В., Иванов С.В., Чефранова Ж.Ю., Маркин С.С. Неиммуногенная стафилокиназа в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии высокого риска в раннем послеоперационном периоде по поводу осколочного ранения бедра. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2023. – Т. 19, № 5. – С. 495–501. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2957

АВТОРЫ

Маркин Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича». ORCID ID: 0000-0002-0242-0282. E-mail: phospholipovit@ibmc.msk.ru

Иванов Сергей Витальевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича». ORCID ID: 0000-0003-0438-9108. E-mail: ivanov-sv-tver@mail.ru

Белецкий Игорь Петрович — доктор биологических наук, профессор по кафедре, директор ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН. ORCID ID: 0000-0003-0248-1840. E-mail: ipbeletsky@gmail.com

Захарова Марина Викторовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрябина» РАН. ORCID ID: 0000-0003-0158-7088. E-mail: zemskovam@mail.ru

Пономарев Эдуард Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; заместитель главного врача по хирургической помощи ГУЗ «ГКБ СМП № 25». ORCID ID: 0000-0001-8391-6193. E-mail: ponomarev.ea@kb25.ru

Арзамасцев Евгений Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории лекарственной токсикологии НИИЭК им. академика В.Н. Смирнова, ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1270-3067. E-mail: arz4146931@yandex.ru

Scientific and Practical Journal
PHARMACY & PHARMACOLOGY
(ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ)

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-45-55

УДК 615.07:615.32:615.015

Check for updates
(cc) BY

Нормирование содержания йода в слоевищах ламинарии и продуктах на их основе: изменение подходов в рамках риск-ориентированной стратегии в контроле качества лекарственных средств

В.М. Щукин, Н.Е. Кузьмина, Е.А. Хорольская, Н.Д. Бунятян

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 127051, г. Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2,

E-mail: Schukin@expmed.ru

Получена 19.05.2023 После рецензирования 28.12.2024 Принята к печати 11.03.2025

В государственной фармакопее Российской Федерации нормируется нижний уровень содержания йода в слоевищах ламинарии. Однако переизбыток йода так же вреден для организма человека, как и его дефицит.

Цель. Определить диапазон допустимого содержания йода в лекарственном растительном сырье «Ламинарии слоевища» и продуктах на его основе в рамках риск-ориентированной стратегии в контроле качества лекарственных средств.

Материалы и методы. Были исследованы образцы лекарственных растительных препаратов, биологически активных добавок, пищевой продукции на основе слоевищ ламинарии различного происхождения, образцы водорослей, собранные авторами на побережье Белого моря и Тихого океана, а также литературные данные о содержании йода в фармакопейных видах. Содержание йода определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой после экстракции по ГОСТ EN 15111-2015. Расчёт неканцерогенного риска проводили в соответствии с Руководством Р 2.1.10.1920-04.

Результаты. Определено среднее (0,14%) и максимальное (0,46%) содержание йода в фармакопейных видах слоевищ ламинарии, которое соотносится нормой содержания йода в ламинариевых водорослях, предложенных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration) — 0,1–0,5%. Установлено, что при максимальной терапевтической дозе и курсе лечения слабительными фитопрепаратами, при условии содержания йода в них 0,5%, уровень неканцерогенного риска попадает в категорию предельно допустимого. При аналогичных условиях лечение, например, мастопатии препаратами на основе слоевищ ламинарии с содержанием йода 0,5% приводит к недопустимому воздействию йода на здоровье человека.

Заключение. Авторы рекомендуют вместо существующей нормы содержания йода (не менее 0,1%), принимать во внимание допустимое количество этого элемента (0,1–0,5%), которое соответствует его реальному содержанию в фармакопейных видах слоевищ ламинарии.

Ключевые слова: йод; слоевища ламинарии; коэффициент опасности; риск-ориентированная стратегия; гипертиреоз; количественное содержание

Список сокращений: БАД — биологически активная добавка; FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration); ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ЛРП — лекарственный растительный препарат; ЛРС — лекарственное растительное сырье; EPh — Европейская фармакопея; FCC — Кодекс пищевых химикатов; ЛС — лекарственное средство; TMAH — тетраметиламмония гидроксид; HQ — коэффициент опасности.

Для цитирования: В.М. Щукин, Н.Е. Кузьмина, Е.А. Хорольская, Н.Д. Бунятян. Нормирование содержания йода в слоевищах ламинарии и продуктах на их основе: изменение подходов в рамках риск-ориентированной стратегии в контроле качества лекарственных средств. *Фармация и фармакология.* 2025;13(1):44-55. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-1-44-55

© В.М. Щукин, Н.Е. Кузьмина, Е.А. Хорольская, Н.Д. Бунятян, 2025

For citation: V.M. Shchukin, N.E. Kuzmina, E.A. Khorolskaya, N.D. Bunyatyan. Rationing of iodine content in kelp layers and products based on them. Changing approaches within the framework of a risk-based strategy in drug quality control. *Pharmacy & Pharmacology.* 2025;13(1):44-55. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-1-44-55

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Научно-практический журнал
ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
(PHARMACY & PHARMACOLOGY)

Rationing of iodine content in kelp layers and products based on them. Changing approaches within the framework of a risk-based strategyin drug quality control

V.M. Shchukin, N.E. Kuzmina, E.A. Khorolskaya, N.D. Bunyatyan

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8 Petrovsky Blvd, Bldg 2, Moscow, Russia, 127051

E-mail: Schukin@expmed.ru

Received 19 May 2023 After peer review 28 Dec 2024 Accepted 11 March 2025

The State Pharmacopoeia of the Russian Federation regulates the lower level of iodine content in Laminaria thalli. However, an excess of iodine is as harmful to the human body as its deficiency.

The aim. To determine the range of permissible iodine content in the medicinal plant raw material "Laminaria thalli" and products based on it within the framework of a risk-oriented strategy in medicine quality control.

Materials and methods. Samples of medicinal herbal preparations, biologically active additives, food products based on Laminaria thalli of various origins, samples of algae collected by the authors on the coast of the White Sea and the Pacific Ocean, as well as literature data on the iodine content in pharmacopoeial species were studied. The iodine content was determined by inductively coupled plasma mass spectrometry after extraction according to GOST EN 15111-2015. The non-carcinogenic risk was calculated in accordance with Guidance R 2.1.10.1920-04.

Results. The average (0.14%) and maximum (0.46%) iodine content in pharmacopoeial species of Laminaria thalli was determined, which correlates with the iodine content norm in Laminaria algae proposed by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) — 0.1–0.5%. It was found that at the maximum therapeutic dose and course of treatment with laxative herbal preparations, containing 0.5% of iodine, the level of non-carcinogenic risk falls into the category of maximum permissible. Under similar conditions, treatment, for example, of mastopathy with preparations based on Laminaria thalli with 0.5% of iodine leads to an unacceptable impact of iodine on human health.

Conclusion. The authors recommend, instead of the existing norm of iodine content (not less than 0.1%), to take into account the permissible amount of this element (0.1–0.5%), which corresponds to its real content in pharmacopoeial species of Laminaria thalli.

Keywords: iodine; Laminaria thalli; hazard quotient; risk-oriented strategy; hyperthyroidism; quantitative content

Abbreviations: BAA — biologically active additive; FDA — U.S. Food and Drug Administration; CVD — cardiovascular diseases; MHP — medicinal herbal preparation; MPR — medicinal plant raw material; EPh — European Pharmacopoeia; FCC — Food Chemicals Codex; TMAH — tetramethylammonium hydroxide; HQ — hazard quotient.

ВВЕДЕНИЕ

Реализация программ йодирования соли во всем мире снизила частоту заболеваемости, связанную с нехваткой йода. Однако 30% населения планеты по-прежнему находятся в зоне риска[1]. Недостаток йода в рационе является растущей проблемой во многих, в том числе промышленно развитых странах, отчасти из-за изменения моделей питания и методов производства пищевых продуктов [1, 2].

Поступление йода чрезвычайно важно для функционирования организма человека, поскольку выработка гормонов щитовидной железы напрямую зависит от количества данного элемента. Гормоны щитовидной железы остро необходимы для развития мозга во время внутриутробного развития, а также в течение первых лет жизни [3]. Недостаток данного элемента оказывает неблагоприятное воздействие на развитие умственной и физической отсталости детей [4], а также является наиболее распространённой предотвратимой причиной повреждения головного мозга и развития неврологических заболеваний [5].

Дефицит йода в прилегающих к Чернобыльской атомной электростанции станции областях Украины, Беларуси и России стал фактором повышенного захвата радиоактивного йода щитовидной железой и через несколько лет привел к многократному увеличению заболеваемости раком щитовидной железы не только у взрослых, но и детей [6]. Оптимальное потребление йода резко снижает риск развития поражений щитовидной железы. В Японии, где йодного дефицита нет (в основном за счет уникальных особенностей питания населения, в частности активного употребления в пищу бурых водорослей), после аварии на атомной электростанции в Фукусиме, значимого прироста заболеваемости раком щитовидной железы у детей не произошло, даже без экстренной йодной профилактики сразу после аварии [7]. Усилия по предотвращению и контролю данных заболеваний

[1] American Thyroid Association Iodine Deficiency. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.thyroid.org/iodine-deficiency/

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-45-55

направлены в первую очередь на обеспечение потребления йода для поддержания нормальной функции щитовидной железы [8] (90 мкг/сут для детей, 150 мкг/сут для лиц обоего пола старше 12 лет и 250 мкг/сут для беременных и кормящих женщин)[2, 3]. Адекватное потребление йода может быть реализовано путем обогащения пищи йодом и/или йодсодержащими добавками, например, йодатами и йодитами [9, 10], добавляемые в виде калиевой соли. Следует отметить, что йодат более устойчив в неблагоприятных климатических условиях и при повышенной температуре (в частности при температурной обработке пищи).

Одним из основных способов йодирования пищи является обогащение поваренной соли йодными добавками. Количество йодной добавки составляет 20–60 мг/кг[4], что при норме употребления поваренной соли (5,0 г/сут) составляет 100–300 мкг/сут. Однако в связи с выявленной зависимостью между повышенным содержанием натрия и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [11, 12], гипертонией [12–14], мочекаменной болезнью и остеопорозом [13], в последнее время наметилась тенденция к уменьшению употребления соли с пищей [14, 15]. Замена поваренной соли на альтернативную смесь согласно новейшим исследованиям подтвердила ценность низкосолевой диеты в профилактике ССЗ [11, 14]. Лучше всего для профилактики дефицита йода подходят те продукты, которые являются природными источниками йода: морепродукты (рыба, бурые водоросли, ракообразные), фасоль, чеснок, свекла [10]. Бурые водоросли, содержащие йод в больших количествах, активно используются как лекарственные растительные препараты (ЛРП) и биологически активные добавки (БАД) [16–18], в частности, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration) одобрило применение БАД на основе водорослей семейства ламинариевые в качестве источника этого элемента[5]. Данные растения содержат в своем составе большое количество полезных компонентов (полисахаридов, включая соли альгиновой кислоты [19], витаминов, полиненасыщенных жирных кислот и антиоксидантов, широкий круг эссенциальных элементов, а главное — йод) [20–22]. Концентрация йода в бурых водорослях превышает его содержание во всех других живых организмах [23], поэтому они являются хорошим природным источником йода для человека [24, 25].

В Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации в качестве таких растений приведены водоросли семейства *Laminariaciae* (*Laminaria saccharina, Laminaria japonica*), в связи с этим Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания нормирует нижний предел содержания йода (не менее 0,1%) в фармакопейных видах слоевищ ламинарии[6]. Европейская фармакопея (EPh) регламентирует использование в качестве лекарственного растительного сырья (ЛРС) представителей семейства фукусовые. Food Chemical Codex (FCC) США рекомендует для использования представителей широкого круга водорослей семейства ламинариевые. Данные об используемых видах бурых водорослей, а также нормы по содержанию йода приведены в таблице 1.

Однако исследования свидетельствуют о том, что избыток йода так же вреден для организма человека, как и его недостаточк [26–28]. Высокое потребление йода (1–10 мг/сут) при приёме ЛРП или БАД на основе бурых водорослей приводит к риску увеличения заболеваемости эндемическим зобом, который в некоторых случаях сопровождается гипертиреозом или микседемой [29], а также стимулирует аутоиммунные заболевания [30, 31]. В связи с этим EPh и FDA приводят диапазон содержания йода в бурых водорослях, а не только его нижний уровень (см. табл. 1).

ЦЕЛЬ. Определить диапазон допустимого содержания йода в лекарственном растительном сырье «Ламинарии слоевища» и продуктах на его основе в рамках риск-ориентированной стратегии в контроле качества лекарственных средств. Ранее риск-ориентированный подход применяли в основном в отношении контаминантов продуктов питания (к которым относятся и БАДы[7, 8])

[2] WHO/NUT/96.13. Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Geneva, World Health Organization, 1996. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NUT-96.13

[3] WHO Secretariat; Andersson M., de Benoist B., Delange F., Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation // Public Health Nutr. – 2007. – Vol. 10, No. 12A). – P. 1606–1611. DOI: 10.1017/S1368980007361004. Erratum in: Public Health Nutr. – 2008. – Vol. 11, No. 3. – P. 327.

[4] ГОСТ Р 51575-2000 Соль поваренная пищевая йодированная. Методы определения йода и тиосульфата натрия.

[5] Office of the Federal Register, National Archives and Records Administration. Food additives permitted for direct addition to food for human consumption: subpart C—coatings, films and related substances – kelp, 21 CFR Sect 172.365. Washington (DC): US Government Printing Office; 2015. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-B/part-172

[6] ФС 2.5.0080.18 Ламинарии слоевища (морская капуста). Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/999/

[7] Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 О безопасности пищевой продукции. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://docs.cntd.ru/document/902320560

[8] СанПиН 2.3.2.1078-01, Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов, Минздрав РФ, Москва (2002). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://docs.cntd.ru/document/901806306

и объектов окружающей среды[9, 10]. В настоящее время сформировалась тенденция оценки канцерогенных и неканцерогенных рисков действия контаминантов и в лекарственных препаратах, прием которых рассчитан на длительное время: синтетические обезболивающие препараты [32], ЛРС и ЛРП с различным фармакологическим действием [33, 34].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методика исследования

В качестве объектов исследования использовали слабительные фитопрепараты российского производства: «Ламинарии слоевища (морская капуста)» производства АО «Красногорсклексредства» (I-п), ООО «ФИТО-БОТ» (II-п) и ЗАО «СТ-Медифарм»(III-п); препараты для лечения мастопатии «Маммоклам» производства ЗАО МЕГА ФАРМ (IV-п), «Маммолайн» производства ЗАО МЕГА ФАРМ (V-п), образцы БАД: «Ламинария (морская капуста)» производства ЗАО Эвалар, Россия (I-б), и «Ламинария SUPERFOOD» производства ООО «Крон», Россия (II-б), «Ламинария для щитовидной железы» ООО ФармОушен Лаб. (ТМ «Доктор Море»), Россия (III-б), «Kelp», NOW Internetional, США (IV-б), «Налемарин» ТОО Биомар, Россия (V-б), пищевые продукты: Морская капуста Комбу Фреш Сахалинская природная (*Laminaria japonica*), Россия (I-е) Архангельский водорослевый комбинат СУПЕРФУД AB1918 (*Laminaria Saccharina*), Россия (II-е), а так же образцы, собранные авторами: слоевища ламинарии японской (*Laminaria japonica* (L.)) (I-а), собранной в акватории залива Петра Великого Тихого океана, и ламинарии сахаристой (*Laminaria Saccharina* (L.)) (II-а), собранной в районе Большого Соловецкого острова. Образцы самосбора получены в августе 2020 года, высушены на солнце в течение 2-х сут, видовая принадлежность образцов была определена с помощью макро- и микроскопического анализа. Кроме того, использовали литературные данные о содержании йода в слоевищах фармакопейных видов ламинарии различных мест сбора [21].

Содержание йода в испытуемых образцах определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой по ГОСТ EN 15111-2015[11]. Измельчённые образцы слоевищ ламинариевых водорослей, а также фитопрепараты, просеивали через сито с диаметром отверстий 1 мм. Далее отбирали 3 навески по 500 мг (точная навеска), с последующей экстракцией йода водным раствором тетраметиламмония гидроксида (25% Lot 331635, Sigma-Aldrich, США, ТМАН) по ГОСТ EN 15111-2015[12]. При определении содержания йода в образцах БАД измельчали по 20 таблеток, отбирали 3 пробы по 500 мг (точная навеска), затем проводили экстракцию йода по методике ГОСТ. Пробу испытуемого образца помещали в колбу вместимостью 50 см^3, добавляли 5 см^3 воды и тщательно перемешивали. Затем добавляли 1 см^3 раствора ТМАН 0,5%, тщательно перемешивали, плотно закрытую колбу помещали на 3 ч в сушильный шкаф, предварительно нагретый до температуры 90±3°С. После охлаждения количественно переносили содержимое в мерную колбу вместимостью 25 см^3 и доводили до метки водой. Для удаления грубых частиц аликвоты фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 5 мкм. Далее к аликвоте экстракта пробы добавляли раствор внутреннего стандарта ионов теллура, приготовленного из стандартного образца (СО; R2-TE691015 1000 мкг/мл, Inorganic Ventures Lot, США). Калибровочные растворы (концентрация йода 5–20–50 мкг/дм^3) готовили, помещая соответствующий объём СО йода (P2-IOD675953 1000 мкг/мл, Inorganic Ventures Lot, США) и внутреннего стандарта (раствор ионов теллура) в мерную колбу объёмом 50 см^3, доводили до метки раствором ТМАН 0,5%. Холостую пробу готовили аналогично калибровочному раствору, не добавляя раствор СО. Содержание йода в испытуемых и калибровочных растворах определяли на приборе Agilent 7900 (Agilent, США), параметры проведения эксперимента указаны в таблице 2.

Статистическая обработка

Для каждого из испытуемых образцов за результат измерения брали среднее значение измерений, полученное от 3 параллельных проб, в 5 повторностях. Результаты измерений были статистически обработаны с помощью программы Microsoft Office Excel 2007. Определены стандартный коэффициент вариации, доверительный интервал и систематическая погрешность.

Расчет неканцерогенного риска проводили согласно Р 2.1.10.1920-04. «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Перед проведением испытаний по определению содержания йода в слоевищах ламинарии и продуктах на их основе, согласно рекомендациям

[9] МУ 2.3.7.2519-09 Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население. Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010.

[10] Р 2.1.10.1920-04 Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004.

[11] ГОСТ EN 15111-2015 Продукты пищевые. Определение следовых элементов. Метод определения йода методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS).

[12] Там же.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-45-55

по внедрению методик анализа Р 50.2.060–2008[13], была подтверждена пригодность методики[14] с помощью CO SRM 3530 Iodized Table Salt. Результаты представлены в таблице 3.

Открываемость составила 103,1±5%, что соответствует требованиям Фармакопеи ЕАЭС к правильности аналитических методик (открываемость [R]=90–110%)[15], прецизионность (повторяемость) методики (RSD=4,31%) так же соответствует фармакопейным требованиям (RSD ≤5%)[16].

Для определения концентраций йода в испытуемых образцах применяли метод калибровочной кривой с использованием приготовленных калибровочных растворов. Калибровочная кривая, уравнение линейной регрессии, коэффициент корреляции (R,≥0,99), предел обнаружения (DL, ПО≥10ПО) и уровень шума (Background Equivalent Level, BEC), полученные с помощью программного обеспечения прибора (MassHunter 4.5), приведены на рисунке 1. Рассчитанные значения R^2 (0,9998) и ПО (0,02 мкг/л) подтвердили пригодность методики для определения содержания йода в образцах[17].

На первом этапе исследований была оценена применимость предложенных в зарубежных нормативных документах (НД) диапазонов нормирования содержания йода к фармакопейным видам слоевищ ламинарии (*Laminaria saccharina* L. и *Laminaria japonica* L.[18], учитывая при этом собственные экспериментальные и литературные данные о концентрации элемента в данном ЛРС (табл. 4).

Из данных таблицы 4 следует, что среднее (0,14%) и максимальное (0,46%) содержание йода в фармакопейных видах слоевищ ламинарии соотносится с диапазоном значений нормирования, предложенным FDA (0,1–0,5%). Более низкий уровень допустимого содержания йода, предложенный EPh (0,03-0,2%), очевидно, связан с тем фактом, что фукусовые водоросли, являющиеся фармакопейным семейством в странах Европы, накапливают этот элемент в меньших количествах по сравнению с ламинариевыми водорослями [42, 43].

На следующем этапе был оценён диапазон содержания йода (0,1–0,5%) с точки зрения неканцерогенного риска его воздействия при пероральном поступлении в организм вместе с терапевтической дозой ЛРП и БАД на основе слоевищ ламинарии. Под неканцерогенным риском понимают показатель ожидаемого роста заболеваемости населения за счет токсических свойств химических веществ в исследуемых объектах. При оценке неканцерогенного риска исходят из предположения о наличии порога вредного действия, ниже которого токсичные эффекты не развиваются. Основной количественный показатель неканцерогенного риска — коэффициент опасности (HQ), который равен отношению среднесуточной дозы потребления элементной примеси (ADD) к его безопасному (референтному) уровню воздействия[19, 20]:

$$HQ = \frac{ADD}{RfD},$$

где *RfD* — референтная доза йода (0,01 мг/кг[21]).

Величину ADD рассчитывали по формуле[22]:

$$ADD = \frac{C \times IR \times EF \times ED}{BW \times AT},$$

где C — концентрация исследуемой элементной примеси в слоевищах ламинарии, мг/кг; IR — терапевтическая доза слоевищ ламинарии, кг/сут; EF — частота воздействия в течение года, сут; ED — продолжительность воздействия, годы; BW — среднее значение массы тела человека (70 кг[23]); AT — время осреднения воздействия, сут.

Информацию о значениях IR, EF, ED брали из инструкций на препараты, представленных в Государственном реестре лекарственных средств. Значение AT приравнивали ожидаемой продолжительности жизни человека (70 лет)[24].

[13] Р 50.2.060-2008. Государственная система обеспечения единства измерений. Внедрение стандартизованных методик количественного химического анализа в лаборатории. Подтверждение соответствия установленным требованиям (утверждены и введены в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 25 ноября 2008 г. № 320-ст). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://docs.cntd.ru/document/1200069291

[14] ГОСТ EN 15111-2015 Продукты пищевые. Определение следовых элементов. Метод определения йода методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS).

[15] ОФС.2.1.2.55. Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой. Фармакопея ЕАЭС. Т. 1, Ч. 2. М.: Изд-во Евразийской экономической комиссии, 2023. – С. 48–50.

[16] Там же.

[17] Там же.

[18] ФС 2.5.0080.18 Ламинарии слоевища (морская капуста). Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд.

[19] Р 2.1.10.1920-04 Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду.

[20] Q3D(R2) Guideline for Elemental Impurities. International Council for Harmonisation, 2022. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf

[21] Regional Screening Level (RSL) Summary Table. United States Environmental Protection Agency (USEPA),2022. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://semspub.epa.gov/work/HQ/404057.pdf

[22] United States. Environmental Protection Agency. Office of Emergency, Remedial Response. Risk Assessment Guidance for Superfund: pt. A. Human health evaluation manual. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-09/documents/rags_a.pdf

[23] МУ 2.3.7.2519-09 Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население. Методические указания, 2009

[24] Р 2.1.10.1920-04 Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду, 2004.

Таблица 1 – Нормирование содержания йода в бурых водорослях в некоторых регламентирующих документах

Нормативный документ	Семейство	Виды	Нормируемое содержание йода
ГФ РФ XIV изд.[25]	*Laminariaceae*	*Laminaria saccharina* L. *Laminaria japonica* Aresch.	Не менее 0,1%
EPh ed. 11.3[26]	*Fucaceae*	*Fucus vesiculosus* L. *Fucus serratus* L. *Ascophyllum nodosum* Le Jolis	0,03–0,2%
FCC ed. 9[27]	*Laminariaceae*	*Macrocystis pyrifera* L. *Laminaria digitata* Huds. *Laminaria cloustoni* Edm. *Laminaria saccharina* L.	0,1–0,5%

Примечание: ГФ РФ — Государственная фармакопея Российской Федерации; EPh — Европейская фармакопея; FC — Кодекс пищевых химикатов.

Таблица 2 – Условия проведения анализа

Параметр	Значение
Мощность высокочастотного генератора плазмы	1500 Вт
Поток плазменного газа (аргон)	15 л/мин
Поток газа-распылителя (аргон)	1,0 л/мин
Время интегрирования сигнала	0,1 с
Определяемый изотоп (йод)	127 а.е.м
Изотоп внутреннего стандарта (теллур)	125 а.е.м

Таблица 3 – Оценка пригодности методики анализа

№ измерения	Содержание йода, % от номинального значения	Метрологические характеристики
1	107,98	Среднее значение ($\bar{Z}i$) — 103,10%, Систематическая погрешность (δ) — 3,1%, Стандартное отклонение (S) — 4,44 %, Коэффициент вариации (RSD) — 4,31%, Доверительный интервал (P=95%, α=0,05) ±4,65%
2	102,32	
3	99,09	
4	105,50	
5	96,90	
6	106,82	

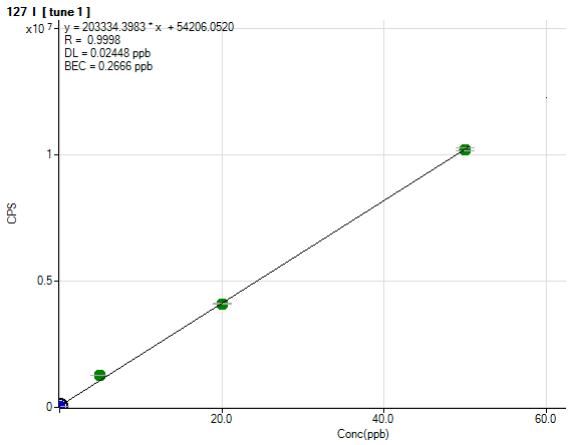


Рисунок 1 – Калибровочная кривая линейной зависимости, характеризующая пригодность аналитической методики

[25] Там же.
[26] Monograph 01/2008:1426 Kelp, in: European Pharmacopoeia, 11.3th ed., European Department for the Quality of Medicines & Health Care, Strasbourg. – 2022. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://pheur.edqm.eu/app/11-3/content/11-3/1426E.htm?highlight=on&terms=kelp
[27] U.S. Pharmacopeia (USP). Food chemicals codex. 9 ed. Baltimore: United Book Press Inc., 2014. – 1785p.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-45-55

Таблица 4 – Содержание йода в фармакопейных видах слоевищ ламинарии

№	Концентрация, мг/кг	
	Laminaria japonica L.	*Laminaria saccharina* L.
Литературные данные		
1.	2110 [35]	238 [35]
2.	3040 [36]	957 [38]
3.	3400 [37]	1340 [39]
4.	–	2630 [40]
5.	–	3124 [41]
6.	–	4600 [42]
Экспериментальные данные (Median — 1791 мг/кг, max — 4600 мг/кг)		
1.	1216,74±31,05 (I-п)	716,98±16,94(II-е)*
2.	2390,57±27,22 (II-п)	292,53±10,91 (II-а)*
3.	1473,65±25,96 (III-п)	–
4.	899,30±61,73 (I-е)	–
5.	3700±108,9 (I-а)	–

Таблица 5 – Значение коэффициентов опасности йода при пероральном приёме терапевтических доз лекарственных растительных препаратов на основе слоевищ ламинарии

ЛРП	Курс приема	IR, кг	EF, сут	C_{med}, 3000 мг/кг		$C_{95\%}$, 5000 мг/кг	
				ADD, мг/кг×сут	HQ	ADD, мг/кг×сут	HQ
I-п, II-п III-п	Минимальный	0,0015	15	$2,6\times10^{-3}$	0,26	$4,4\times10^{-3}$	0,44
	Максимальный	0,003	30	0,01	1,0	0,0176	1,76
IV-п V-п	Минимальный	0,0002	90	$2,1\times10^{-3}$	0,21	$3,5\times10^{-3}$	0,35
	Максимальный	0,0006	270	0,02	2,0	0,0317	3,2

Примечание: за величину C_{med} принимали среднюю концентрацию диапазона 0,1–0,5% (0,3% или 3000 мг/кг), а за $C_{95\%}$ — максимальную концентрацию указанного диапазона (5000 мг/кг). IR — терапевтическая доза слоевищ ламинарии, кг/сут; EF — частота воздействия в течение года, сут; ED — продолжительность воздействия, годы; AT — время осреднения воздействия, сут; HQ — коэффициент опасности.

Таблица 6 – Значение коэффициентов опасности йода при пероральном приёме биологически активных добавок

БАД	Курс приема	C, мг/кг	IR, кг	EF, сут	ADD, мг/кг×сут	HQ
I-б	Минимальный	1000	0,0002	180	0,0014	0,14
	Максимальный			360	0,003	0,28
II-б	Минимальный	1000	0,0002	180	0,0014	0,14
	Максимальный			360	0,003	0,28
III-б	Минимальный	2000	0,0005	30	0,001	0,12
	Максимальный					
IV-б	Минимальный	100	0,0045	30	0,0005	0,05
	Максимальный					
V-б	Минимальный *	1200	0,001	30	0,0014	0,14
	Максимальный *			60	0,003	0,28
	Минимальный **	600	0,0005	30	0,0003	0,04
	Максимальный **			60	0,0007	0,07

Примечания: * курс приёма для взрослых; ** курс приёма для детей. БАД — биологически активная добавка; C — концентрация исследуемой элементной примеси в слоевищах ламинарии, мг/кг; IR — терапевтическая доза слоевищ ламинарии, кг/сут; EF — частота воздействия в течение года, сут; AT — время осреднения воздействия, сут; HQ — коэффициент опасности.

Таблица 7 – Содержание йода в образцах биологически активных добавок I-б и II-б

№ измерения	Содержание йода, мг/кг	
	I-б	**II-б**
1	3021	3348
2	3094	3407
3	3189	3443
Среднее	3101±209,1 (2,7)	3399±119,1 (1,4)

Значение HQ рассчитывали на двух уровнях концентраций (медианном и 95-го процентиля)[28]. Следует отметить, что в российских и зарубежных нормативных документах отсутствуют критерии оценки значений HQ с точки зрения допустимости негативного воздействия единичного элементного токсиканта. Они представлены только для суммарного индекса опасности (HI), который определяют как сумму коэффициентов опасности всех анализируемых контаминантов. Принято считать, что при значении HI_{med} >1 происходит недопустимое воздействие элементных контаминантов на здоровье человека, требующее принятия соответствующих мер по обеспечению безопасности. Сочетание HI_{med} <1 и $HI_{95\%}$ <1 указывает на отсутствие риска для здоровья человека при действии контаминантов. В ситуации, когда $HI_{мед}$ ≤1, но $HI_{95\%}$ >1, необходимо усилить контроль за содержанием контаминантов с наибольшим вкладом в экспозицию. Принимая во внимание тот факт, что содержание йода в слоевищах ламинарии значительно превышает содержание в них тяжелых металлов и неорганического мышьяка, данные критерии использовали при оценке значений HQ для йода.

В России ЛРП на основе слоевищ ламинарии применяют для лечения хронических атонических запоров (фитопрепарат «Ламинарии слоевища, морская капуста»), который представляет собой измельчённые и высушенные куски слоевищ ламинарии различных производителей (I-п, II-п III-п) с одинаковым курсом приема и дозировкой) и для лечения мастопатии (таблетки «Маммоклам» (IV-п) и «Маммолайн» (V-п) на основе йодно-липидного комплекса из слоевищ ламинарии с одинаковым курсом приема и дозировкой). В соответствии с инструкцией по применению, минимальное содержание йода в во всех этих препаратах составляет 0,1%, то есть такое же, как и в исходном ЛРС. Значения IR и EF определяли, исходя из способа применения и терапевтических доз ЛРП, а ED — по разнице из средней продолжительности жизни (70 лет)[29] и возраста начала приема препарата:

- I-п, II-п и III-п: половина или 1 чайная ложка (или 1,5–3 г) в течение 15–30 дней в возрасте с 12 лет[30] (IR=0,0015–0,003 кг; EF=15–30 дней, ED=58 лет, AT=365×ED);
- IV-п и V-п: 2–6 таблеток по 100 мг от 1 до 3 мес. с перерывом от 2 нед до 3 мес. с 18 лет[31] (IR=0,0002–0,0006 кг, EF=90–270 дней, ED=52 года, AT=365×ED).

Результаты оценки неканцерогенного риска, связанного с токсичным действием йода при пероральном поступлении терапевтических доз, различных ЛРП представлены в таблице 5.

Был рассчитан HQ при пероральном приёме БАД на основе слоевищ ламинарии (табл. 6). Данные о содержании, курсах приёма (минимальный и максимальный) йода были взяты из информации на упаковке или инструкции по применению добавки.

Для БАД I-б и II-б было определено реальное содержание йода в образцах по ГОСТ EN 15111-2015[32]. Результаты определения содержания йода в этих образцах представлены в таблице 7.

В результате проведённых исследований было установлено, что содержание йода в БАД I-б составило 3101±209 мг/кг и для БАД II-б — 3399±119 мг/кг.

Из данных таблицы 4 следует, что при минимальной терапевтической дозе и курсе лечения ЛРП I-п, II-п и III-п риск негативного воздействия йода на организм человека отсутствует и контроль над его содержанием не требуется. При максимальной терапевтической дозе и курсе лечения уровень риска попадает в категорию предельно допустимого, что влечёт за собой необходимость контроля над содержанием йода в данном препарате. При переходе к ЛРП IV-п и V-п его минимальные терапевтическая доза и продолжительность приема также не связаны с риском для здоровья человека. Приём максимальной терапевтической дозы в течение такого курса лечения, предусмотренного в инструкции по применению, приводят к недопустимому воздействию йода на здоровье человека. Это требует принятия соответствующих мер по обеспечению безопасности. В качестве такой меры мы рекомендуем сократить максимальную частоту приёма препарата до 140 дней в год. В этом случае величина HQ при концентрации йода 0,5% в ЛРП IV-п и V-п и терапевтической дозе 6 таблеток в день не будет превышать 1. Важно отметить, что информация о противопоказаниях при приёме препаратов для лечения мастопатии, связанных с нарушениями функции щитовидной железы, приведены в инструкции на эти препараты. Как врачам, так и пациентам необходимо тщательно подходить к оценке рисков применения этих ЛС.

Отдельно следует остановиться на БАД на основе слоевищ ламинарии. Следует отметить, что рынок БАД, производимых из водорослей, развивается с беспрецедентной динамикой [44–46] и их все чаще выбирают как простой способ обогатить ежедневный рацион витаминами и минералами. При этом потребитель часто пребывает в заблуждении, что БАД контролируется на содержание контаминантов и

[28] United States. Environmental Protection Agency. Office of Emergency, Remedial Response. Risk Assessment Guidance for Superfund: pt. A. Human health evaluation manual.

[29] МУ 2.3.7.2519-09 Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население. Методические указания, 2009

30 Государственный реестр лекарственных средств России. Ламинарии слоевища (морская капуста). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=28e7b04d-2b7f-47e4-8f9f-d83e42c12d97

[31] Государственный реестр лекарственных средств России. Маммолайн. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=54f29d82-60f5-4a67-b770-fd134b96bdb7

[32] ГОСТ EN 15111-2015 Продукты пищевые. Определение следовых элементов. Метод определения йода методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS).

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-45-55

действующих веществ аналогично ЛС из-за схожести готовых форм (таблетки, капсулы, капли, жидкость или порошок) и общего места продажи (аптека). Несмотря на то, что нормы содержания йода в БАД на основе слоевищ ламинарии указаны на упаковке, государственный контроль концентрации этого элемента при экспертизе качества в готовой продукции не проводят в отличие от ЛРП. Это связано с тем, что БАД не имеют доказанного фармакологического действия и информация об их точном составе отсутствует [47].

Согласно полученным данным (см. табл. 5) в случае приема БАД в соответствии с рекомендациями производителя, ни в одном из случаев HQ не будет превышать 1 при условии соответствия их состава тому, который указан на упаковке. Необходимо обратить внимание на то, что содержание йода в таблетках БАД I-б и II-б на упаковке соответствует его содержанию в 0,1%, при этом реальное содержание данного элемента, определённое согласно ГОСТ, больше чем в 3 раза превышает указанное значение. HQ для реального значения при ежедневном приёме в течение 1 года при этом практически равен единице — значению, после которого риск становится недопустимым. Отсюда следует, что содержание йода в БАД на основе слоевищ ламинарии также необходимо контролировать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛРП на основе слоевищ ламинарии в России применяют для лечения заболеваний, напрямую не связанных с дефицитом йода в организме человека. Поэтому при высоких содержаниях этого элемента в исходном ЛРС, длительный приём таких препаратов в максимально допустимых терапевтических дозах приводит к риску развития гипертиреоза у таких пациентов. Предупреждения о возможном появлении гипертиреоза в инструкции недостаточно, необходимо изменить принцип нормирования содержания йода в фармакопейной статье «Ламинарии слоевища (морская капуста)». Рекомендуем вместо существующей нормы содержания йода (не менее 0,1%), привести диапазон допустимого содержания этого элемента (0,1–0,5%), который соответствует его реальному содержанию в фармакопейных видах слоевищ ламинарии. Применять БАД на основе бурых водорослей лицам с нарушениями функции щитовидной железы следует с осторожностью из-за высокой вариабельности содержания йода в данных растениях, а также возможном различии между реальным и теоретическим содержанием этого элемента в БАД.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400083-1).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.М. Щукин – определение цели и задач исследования, обобщение данных, изложенных в нормативных документах, сбор и обработка первичных данных, написание текста рукописи; Н.Е. Кузьмина, Н.Д. Бунятян – идея, планирование, организация и контроль исследования на всех его этапах, обработка результатов, редактирование текста рукописи; Е.А. Хорольская – информационно-аналитический поиск по теме исследования, пробоподготовка и проведение эксперимента, корректировка текста. 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. Hatch-McChesney A., Lieberman H.R. Iodine and iodine deficiency: a comprehensive review of a re-emerging issue // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, No. 17. – P. 3474. DOI: 10.3390/nu14173474
2. Woodside J.V., Mullan K.R. Iodine status in UK–an accidental public health triumph gone sour // Clinical Endocrinology. – 2021. – Vol. 94, No. 4. – P. 692–699. DOI: 10.1111/cen.14368
3. Петров Ю.А., Блесманович А.Е., Алехина А.Г. Гипофункция щитовидной железы и беременность // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 4–4. EDN: YMRKBV
4. Старостина Л.С. Роль обеспеченности детей витаминами и минеральными веществами с позиции педиатра // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3, № 4. – С. 319–325. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-319-325 Starostina L.S. Vitamin and mineral supply in children: a pediatrician's view. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):319–324. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-319-325
5. Preedy V.R., Burrow G.N., Watson R.R. Comprehensive Handbook of Iodine: Nutritional, Biochemical, Pathological, and Therapeutic Aspects. Amsterdam: Elsevier Academic Press/Elsevier, 2009.

6. Figge J.J., Jennings T., Gerasimov G., Kartel N., Yarmolinsky D., Ermak G. Radiation-Induced Thyroid Cancer // Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management, 2006. – P. 63–83. DOI: 10.1007/BF02987755
7. Takamura N., Orita M., Saenko V., Yamashita S., Nagataki S., Demidchik Y. Radiation and risk of thyroid cancer: Fukushima and Chernobyl // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2016. – Vol. 4, No. 8. – P. 647. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30112-7
8. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Герасимов Г.А. Йододефицитные заболевания как неинфекционная эпидемия: взгляд на проблему в условиях пандемии COVID-19 // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 10. – С. 4–8. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000768
9. Andersson M., Takkouche B., Egli I., Benoist B.D. The WHO Global Database on iodine deficiency disorders: the importance of monitoring iodine nutrition // Scand J Nut. – 2003. – Vol. 47, No. 4. – P. 162–166. DOI: 10.1080/11026480310022334
10. Дзахмишева И.Ш. Профилактика йододефицита функциональными продуктами питания // Фундаментальные исследования. – 2013. – Т. 11, № 10. – С. 2418–2421 EDN: RRVZVX
11. Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю., Костюкова Е.А., Жукова Н.В. Европейский кардиологический конгресс 2021 г., результаты основных исследований, новые клинические рекомендации // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – № 3. – С. 17–21. EDN: FIRVRZ
12. Narita K., Kario K. Seasonal variation in blood pressure and its impact on target organ damage and cardiovascular disease incidence // Hypertens Res. – 2023. – Vol. 46, No. 7. – P. 1710–1711. DOI: 10.1038/s41440-023-01289-9
13. Muiesan M.L., Buso G., Agabiti Rosei C. Less sodium and more potassium to reduce cardiovascular risk // Eur Heart J Suppl. – 2023. – Vol. 25, Suppl. B. – P. 108–110. DOI: 10.1093/eurheartjsupp/suad084
14. Максикова Т.М., Калягин А.Н., Толстов П.В. Избыточное потребление поваренной соли: эпидемиологическое значение и стратегии управления // Оргздрав: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 38–57. DOI: 10.24411/ 2411-8621-2019-11004
15. Pouraram H., Afshani F., Ladaninejad M., Siassi F. What do we need to start a multimedia salt reduction campaign? // Int J Prev Med. – 2023. – Vol. 14. – P. 28. DOI: 10.4103/ijpvm.ijpvm_485_21
16. Орлова О.Ю., Пилипенко Т.В., Нилова Л.П., Никулина М.В. Традиционные и перспективные растительные источники йода для обогащения пищевых продуктов // Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Процессы и аппараты пищевых производств». – 2015. – № 4. – С. 26–34. EDN: VCWCBB
17. Бойцова Т.М., Шеметова Е.В., Гниломедова В.О. Обоснование и разработка кисломолочных продуктов, обогащенных ламинарией // Индустрия питания. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 47–54. DOI: 10.29141/2500-1922-2021-6-4-5
18. Mousa A., Naqash A., Lim S. Macronutrient and micronutrient intake during pregnancy: an overview of recent evidence // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, No. 2. – P. 443. DOI: 10.3390/nu11020443
19. Luan F., Zou J., Rao Z., Ji Y., Lei Z., Peng L., Zeng N. Polysaccharides from *Laminaria japonica*: An insight into the current research on structural features and biological properties // Food & Function. – 2021. – Vol. 12, No. 10. – P. 4254–4283. DOI: 10.1039/D1FO00311A
20. Remya R.R., Samrot A.V., Kumar S.S., Mohanavel V., Karthick A., Chinnaiyan, V.K., Muhibbullah M. Bioactive potential of brown algae // Adsorption Science & Technology. – 2022. – Vol. 2022. DOI: 10.1155/2022/9104835
21. Щукин В.М., Хорольская Е.А., Кузьмина Н.Е., Ремезова И.П., Косенко В.В. Особенности элементного состава слоевищ ламинарии *Laminariae thalli* различного происхождения // Ведомости Научного Центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2023. Т. 13, № 2. – С. 1–19. DOI: 10.30895/1991-2919-2023-527
22. Roleda M.Y., Skjermo J., Marfaing H., Jónsdóttir R., Rebours C., Gietl A., Nitschke U. Iodine content in bulk biomass of wild-harvested and cultivated edible seaweeds: Inherent variations determine species-specific daily allowable consumption // Food Chem. – 2018. – Vol. 254. – P. 333–339. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.02.024
23. Küpper F.C., Carrano C.J. Key aspects of the iodine metabolism in brown algae: a brief critical review // Metallomics. – 2019. – Vol. 11, No. 4. – P. 756–764. DOI: 10.1039/c8mt00327k
24. Correia H., Soares C., Morais S., Pinto E., Marques A., Nunes M.L., Delerue-Matos C. Seaweeds rehydration and boiling: Impact on iodine, sodium, potassium, selenium, and total arsenic contents and health benefits for consumption // Food Chem Tox. – 2021. – Vol. 155. – P. 112385. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112385
25. Tagliapietra B.L., Clerici M.T.P.S. Brown algae and their multiple applications as functional ingredient in food production // Food Res Int. – 2023. – P. 112655. DOI: 10.1016/j.foodres.2023.112655
26. Трошина Е.А. К вопросу о недостатке и избытке йода в организме человека // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 9–16. DOI: 10.14341/ket2010649-16
27. Fan L., Meng F., Gao Y., Liu P. Insufficient iodine nutrition may affect the thyroid cancer incidence in China // Br J Nutr. – 2021. – Vol. 126, No. 12. – P. 1852–1860. DOI: 10.1017/S0007114521000593
28. Farebrother J., Zimmermann M.B., Andersson M. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function // Ann N Y Acad Sci. – 2019. – Vol. 1446, No. 1. – P. 44–65. DOI: 10.1111/nyas.14041
29. Duinker A., Roiha I. S., Amlund H., Dahl L., Lock E. J., Kögel T., Lunestad B. T. Potential risks posed by macroalgae for application as feed and food–a Norwegian perspective // National Institute of Nutrition and Seafood Research (NIFES). – 2016. – P. 23.
30. Kalarani I.B., Veerabathiran R. Impact of iodine intake on the pathogenesis of autoimmune thyroid disease in children and adults // Ann Ped Endocrinolog Metab. – 2022. – Vol. 27, No. 4. – P. 256–264. DOI: 10.6065/apem.2244186.093
31. Wan S., Qu M., Wu H., Ren B., Jiang W., Wang X., Shen H. Autoimmune thyroid diseases after 25 years of universal salt iodisation: an epidemiological study of Chinese adults in areas with different water iodine levels //

Br J Nutr. – 2020. – Vol. 124, No. 8. – P. 853–864. DOI: 10.1017/S0007114520001786

32. Nduka J.K, Kelle H.I, Ogoko E.C. Hazards and risk assessment of heavy metals from consumption of locally manufactured painkiller drugs in Nigeria // Toxicolog Rep. – 2020. – Vol. 7. – P. 1066–1074. DOI: 10.1016/j.toxrep.2020.08.009
33. Овсиенко С.В., Кузьмина Н.Е., Щукин В.М., Хорольская Е.А. Разработка комплексного подхода к оценке содержания элементных контаминантов в нативных продуктах на основе лекарственного растительного сырья и его применение к семенам тыквы // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 149–160. DOI: 10.30895/1991-2919-2022-12-2-149-160
34. Geronimo A.C., Melo E.S., Silva K.R., Pereira H.S., Nascimento V.A., Machate D.J., do Nascimento V.A. Human health risk assessment of heavy metals and metalloids in herbal medicines used to treat anxiety: Monitoring of safety // Front Pharmacol. – 2021. – Vol. 12. – P. 772928. DOI: 10.3389/fphar.2021.772928
35. Van Netten C., Cann S.H., Morley D.R., Van Netten J.P. Elemental and radioactive analysis of commercially available seaweed // Sci Total Environ. – 2000. – Vol. 255, No. 1–3. – P. 169–175. DOI: 10.1016/S0048-9697(00)00467-8
36. Hou X., Yan X. Study on the concentration and seasonal variation of inorganic elements in 35 species of marine algae // Sci Total Environ. – 1998. – Vol. 222, No. 3. – P. 141–156. DOI: 10.1016/S0048-9697(98)00299-X
37. Asensio J.P., Arnaiz Uceda D., Navarro P.J. Studying inorganic arsenic, heavy metals, and iodine in dried seaweed // Spectroscopy Supplements. – 2021. – Vol. 36, No. S9. – P. 24–34.
38. Cabrita A.R.J., Maia M.R., Oliveira H.M., Sousa-Pinto I., Almeida A.A., Pinto E., Fonseca A.J. Tracing seaweeds as mineral sources for farm-animals // J App Phycolog. – 2016. – Vol. 28. – P. 3135–3150. DOI:10.1007/s10811-016-0839-y
39. Боголицын К.Г., Каплицин П.А., Ульяновский Н.В., Пронина О.А. Комплексное исследование химического состава бурых водорослей Белого моря // Химия растительного сырья. – 2012. – № 4. – С. 153–160. EDN: PWEAXP
40. Bruhn A., Brynning G., Johansen A., Lindegaard M.S., Sveigaard H.H., Aarup B., Børsting M.E. Fermentation of sugar kelp (*Saccharina latissima*)—effects on sensory properties, and content of minerals and metals // J App Phycolog. – 2019. – Vol. 31. – P. 3175–3187. DOI: 10.1007/s10811-019-01827-4
41. Kreissig K.J., Hansen L.T., Jensen P.E., Wegeberg S., Geertz-Hansen O., Sloth J.J. Characterisation and chemometric evaluation of 17 elements in ten seaweed species from Greenland // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, No. 2. – P. e0243672. DOI: 10.1371/journal.pone.0243672
42. Biancarosa I., Belghit I., Bruckner C.G., Liland N.S., Waagbø R., Amlund H., Lock E.J. Chemical characterization of 21 species of marine macroalgae common in Norwegian waters: benefits of and limitations to their potential use in food and feed // J Sci Food Agric. – 2018. – Vol. 98, No. 5. – P. 2035–2042. DOI: 10.1002/jsfa.8798
43. Catarino M.D., Silva A.M.S., Cardoso S.M. Phycochemical constituents and biological activities of *Fucus* spp. // Marine Drugs. – 2018. – Vol. 16, No. 8. – P. 249. DOI: 10.3390/md16080249
44. Lähteenmäki-Uutela A., Rahikainen M., Camarena-Gómez M.T., Piiparinen J., Spilling K., Yang B. European Union legislation on macroalgae products // Aquaculture International. – 2021. – Vol. 29. – P. 487–509. DOI: 10.1007/s10499-020-00633-x
45. Kejžar J., Jagodic Hudobivnik M., Nečemer M., Ogrinc N., Masten Rutar J., Poklar Ulrih N. Characterization of algae dietary supplements using antioxidative potential, elemental composition, and stable isotopes approach // Front Nutr. – 2021. – Vol. 7. – P. 618503. DOI: 10.3389/fnut.2020.618503
46. Kumari A., Bharadvaja N. A comprehensive review on algal nutraceuticals as prospective therapeutic agent for different diseases // 3 Biotech. – 2023. – Vol. 13, No. 2. – P. 44. DOI: 10.1007/s13205-022-03454-2
47. Ćwieląg-Drabek M., Piekut A., Szymala I., Oleksiuk K., Razzaghi M., Osmala W., Dziubanek G. Health risks from consumption of medicinal plant dietary supplements // Food Sci Nutr. – 2020. – Vol. 8, No. 7. – P. 3535–3544. DOI: 10.1002/fsn3.1636

АВТОРЫ

Щукин Виктор Михайлович – кандидат фармацевтических наук, главный эксперт лаборатории спектральных методов анализа ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9440-0950. E-mail: Schukin@expmed.ru

Кузьмина Наталия Евгеньевна – доктор химических наук, начальник лаборатории спектральных методов анализа ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-9133-0835. E-mail: KuzminaN@expmed.ru

Хорольская Елена Александровна – эксперт 2 категории лаборатории спектральных методов анализа ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4813-4740. E-mail: blinkovaea@expmed.ru

Бунятян Наталья Дмитриевна – доктор фармацевтических наук, профессор, ведущий научный сотрудник Научного отдела клинической фармакологии Института исследований и разработок ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0936-5551. E-mail: ndbun@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Научно-практический журнал
ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
(PHARMACY & PHARMACOLOGY)

УДК 616.98:578.834:616-097.3

Check for updates

CC BY

Определение ингибиторов основной протеазы SARS-CoV-2 в следовых количествах компонентов алжирских растительных лекарственных средств с использованием методов *in silico*

Б. Ябрир[1], А. Белхассан[2], Т. Лакхлифи[2], Г.С. Моран[3], М. Буахрин[2], Л.Г. Кандия[4]

[1] Зиана Ачур Университет Джельфы,
Алжир, 17000, BP:3117 Djelfa, Cité 05 Juillet Route Moudjbara
[2] Университет Мулая Исмаила в Мекнес,
Марокко, BP:298 Мекнес, Марджана, 2
[3] Университет Консепсьона,
4070409, Чили, Консепсьон, Edmundo Larenas, 219
[4] Католический университет Святейшего Зачатия,
Чили, Консепсьон, пр-кт Alonso de Ribera, 2850

E-mail: byabrir@yahoo.fr

Получена 15.12.2022 После рецензирования 28.11.2024 Принята к печати 01.07.2025

С древних времен эфирные масла считались источником биологически активных соединений. Было доказано, что некоторые из них обладают противовирусной активностью в отношении различных штаммов вирусов, в том числе SARS-CoV-2.

Целью данного исследования стал поиск соединений среди второстепенных компонентов, выделенных из различных ароматических и лекарственных растений, которые могут обладать возможной противовирусной активностью против COVID-19 путем молекулярного докинга в активном центре основной протеазы SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Авторами исследованы 66 соединений, содержащихся в следовых количествах в составе эфирных масел. Соединения получены из 9 лекарственных растений, произрастающих на территории Алжира. Исследуемые соединения были включены в активный центр основной протеазы SARS-CoV-2 в качестве возможных ингибиторов SARS-CoV-2.

Результаты. Полученные результаты показывают, что только чембрен представляет собой структуру с наилучшей аффинностью в сайте связывания фермента с показателем биодоступности, равным 0,55, что подтверждает отсутствие нарушений правила Липински. Однако прогнозируется, что соединение не будет обладать биодоступностью при пероральном приёме, в связи с избыточной липофильностью (липофильность: Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)=6,04>+5,0) и низкой полярностью (полярность: TPSA=0.00Å²<20 Å²). Также следует отметить, что чембрен не всасывается, не проникает в мозг и не подвергается активному оттоку из ЦНС или в просвет ЖКТ.

Заключение. Представленные результаты заслуживают более подробного описания, подтверждения, либо аннулирования с целью более эффективного и рационального использования.

Ключевые слова: чембрен; фармакокинетика; COVID-19; биодоступность; алжирская медицина; молекулярный докинг

Список сокращений: ЛС — лекарственное средство; ЛРП — лекарственный растительный препарат; БАС — биологически активные соединения; ACE-2 — ангиотензинпревращающий фермент 2; ADME — всасывание, распределение, метаболизм, экскреция; ADMET — всасывание, распределение, метаболизм, экскреция, токсичность; Ala — аланин; AMES — анализ способности химического соединения индуцировать мутации в ДНК, Asn — аспарагин; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; Caco-2 — линия клеток рака толстой кишки; ClogP — коэффициент разделения октанола и воды; CLpro-3 — фермент 3-химотрипсиноподобная протеаза; ЦНС — центральная нервная система; CYP — цитохром; CYS — цистеин; ЭМ — эфирные масла; Gln — глютамин; Glu — глутаминовая кислота; Gly — глицин; Hb — гемоглобин; hERG — ген специфических калиевых каналов сердца; HIS — гистидин; HSV-1 — вирус простого герпеса 1-го типа; Leu — лейцин; MDCK — клетки Мадин-Дарби почки собаки; Met — метионин; MM — молекулярная масса; OCT — октанол; pdb-код 6LU7 — кристаллическая структура основной протеазы COVID-19; Phe — фенилаланин; PkCSM — прогнозирование фармакокинетических и токсических свойств низкомолекулярных соединений; PLpro — папаиноподобная протеаза; PGP — гликопротеин P; ПМПМ — площадь молекулярной полярной поверхности молекул; RdRp — РНК-зависимая РНК-полимераза; QSAR — соотношение количественной структуры и активности; РНК — рибонуклеиновая кислота; Thr — треонин; TPSA — общая площадь полярной поверхности; VDss —объем распределения; WLOGP — коэффициент разделения воды (logP); XLOGP3 — коэффициент разделения октанола и воды (logP).

Для цитирования: Б. Ябрир, А. Белхассан, Т. Лакхлифи, Г.С. Моран, М. Буахрин, Л.Г. Кандия. Определение ингибиторов основной протеазы SARS-CoV-2 в следовых количествах компонентов алжирских растительных лекарственных средств с использованием методов *in silico*. *Фармация и фармакология.* 2025;13(1):56-66. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-1-56-66

© Б. Ябрир, А. Белхассан, Т. Лакхлифи, Г.С. Моран, М. Буахрин, Л.Г. Кандия, 2025

For citation: B. Yabrir, A. Belhassan, T. Lakhlifi, G.S. Moran, M. Bouachrine, L.G. Candia. SARS-CoV-2 Main Protease inhibitors in trace constituents from Algerian herbal medicines using *in silico* approaches. *Pharmacy & Pharmacology.* 2025;13(1):56-66. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-1-56-66

Scientific and Practical Journal
PHARMACY & PHARMACOLOGY
(ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ)

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-56-66

SARS-CoV-2 Main Protease inhibitors in trace constituents from Algerian herbal medicines using *in silico* approaches

B. Yabrir[1*], A. Belhassan[2], T. Lakhlifi[2], G.S. Moran[3], M. Bouachrine[2], L.G. Candia[4]

[1] University Ziane Achour, Djelfa,
Cité 05 Juillet Route Moudjbara, BP:3117 Djelfa, 17000, Algeria
[2] Moulay Ismail University of Meknes,
2 Marjane, BP:298 Meknes, Morocco
[3] Universidad de Concepcion, Concepcion,
219 Edmundo Larenas, Concepción, Bío Bío, Chile, 4070409
[4] Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción,
2850 Alonso de Ribera Ave., Concepción, Chile

E-mail: byabrir@yahoo.fr

Received 15 Dec 2024 After peer review 28 Nov 2024 Accepted 01 July 2025

Since antiquity, essential oils are considered as a source of bioactive molecules. Some of them have been shown to possess antiviral activities against various virus strains, among them SARS-CoV-2.

The aim of this study is the search for compounds, among minor components extracted from different aromatic and medicinal plants collected from Algerian pharmacopeia, which may posses possible COVID-19 antiviral activities, by molecular docking in the active site of SARS-CoV-2 main protease.

Materials and methods. Thus, in this study 66 compounds which are declared at traces amount by authors in the composition of the essential oils, and selected from 9 Algerian medicinal plants were docked in the active site of SARS-CoV-2 main protease as possible inhibitors of SARS-CoV-2.

Results. The obtained result shows that only Cembrene constitutes the structure with the best affinity in the binding site of the enzyme with a Bioavailability Score "ABS" equal to 0.55 which confirm non Lipinski violations. However, the compound is predicted not orally bioavailable, because too lipophilic (lipophilicity: Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)=6.04>+5.0) and less polar (polarity: TPSA=0.00Å²<20 Å²), and it is also predicted as not absorbed, not brain penetrant and not subject to active efflux from the CNS or to the gastrointestinal lumen.

Conclusion. This result deserves to be more detailed and either confirmed or invalidated with a view to better and rational exploitation.

Keywords: cembrene; pharmacokinetic; COVID-19; bioavailability score; Algerian medicine; molecular docking

Abbreviations: ABS — Abbot Bioavailability Score; ACE-2 — Angiotensin-Converting Enzyme 2; ADME — Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion; ADMET — Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity, Ala — Alanine; AMES — Assay of the ability of a chemical compound to induce mutations in DNA, Asn — Asparagine; BBB — Blood–Brain Barrier; Caco-2 — Colon Cancer Cell Line; CLogP — Octanol/Water Partition Coefficient; CLpro-3 — Enzyme 3-Chymotrypsin-Like protease; CNS — Central Nervous System; COVID-19 — Coronavirus Disease-19; CYP — Cytochrome; CYS — Cysteine; EOs — essential oils; Gln — Glutamine; Glu — Glutamic acid; Gly — Glycine; HB — Hemoglobin; hERG — human Ether-à-go-go-Related Gene; HIA — Human Intestinal Absorption; HIS — Histidine; HSV-1 — Herpes Simplex Virus type 1; Leu — Leucine; MDCK — Madin-Darby Canine Kidney; Met — Methionine; MlogP — Moriguchi logP; MW — Molecular Weight; MWT — Molecular Weight; OCT — Octanol; pdb code 6LU7 — Protein Data Bank (crystal structure of COVID-19 main protease); Phe — Phénylalanine; PkCSM — Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties; PLpro — Papain Like protease; PGP — Permeability-GlycoProtein; Pi-sigma — sigma (σ) and pi (π) bonds; Pro — Protein; PSA — Polar Surface Area; RdRp — RNA-dependent RNA polymerase; QSAR — Quantitative Structure Activity Relationships , RNA — Ribonucleic Acid; SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; Thr — Threonine; TPSA — Total Polar Surface Area; VDss — volume of distribution; WLOGP — Wildman-Crippen LogP (Water Partition Coefficient (logP)); XLOGP3 — Octanol-Water Partition Coefficient (logP).

ВВЕДЕНИЕ

Вирус SARS-CoV-2, или возбудитель самой опасной пандемии на сегодняшний день, COVID-19, является 7 коронавирусом [1], появившимся менее чем за последние 20 лет. Структура этого вируса в значительной степени известна [2] и хорошо описана [3]. Возникшая пандемия вызвала серьёзную обеспокоенность мирового здравоохранения и социально-экономического развития во всем мире [4]. По состоянию на февраль 2021 года с начала пандемии было зарегистрировано более 100 млн случаев заболевания и более 2 млн смертей [5]. Представленная статистика означает, что пандемия распространилась очень быстро, при этом стоит принять во внимание данные литературы, в которой описаны многочисленные пути передачи вируса [3]. Учитывая механизмы вирусной инфекции, пути проникновения в клетку-хозяина [1, 6], эндоцитоза с последующим слиянием мембран [7] и цикл его репликации [8], было изучено и предложено несколько противовирусных стратегий, среди которых следует выделить ингибирование

проникновения SARS-CoV-2 в клетку-хозяина [9], ингибирование протеазы SARS-CoV-2 [10] и синтеза (репликации) вирусной РНК [1]. Для молекул лекарственных средств (ЛС) они представляют собой потенциальные мишени при лечении COVID-19. Основываясь на предыдущем опыте, в качестве перспективных методов лечения были предложены ЛС, среди которых наиболее изученными являются: гидроксихлорохин и хлорохинон используются для ингибирования связывания SARS-CoV-2 с рецептором ACE-2 и препятствуют слиянию мембран [4], или для блокировки репликации вирусов, находящихся в оболочке, путем ингибирования гликозилирования белков этой оболочки [11]; ремдесевир предназначен для ингибирования вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp), фермента, который является неотъемлемой частью репликации вирусной РНК. Без репликации вирусной РНК вирус не может размножаться и распространяться на другие клетки хозяина, что снижает вирусную нагрузку [4]. Как ингибиторы протеаз, лопинавир в комбинации с ритонавиром может ингибировать действие 3CLpro [12], фермента 3-химотрипсиноподобной протеазы, который играет решающую роль в обработке вирусной РНК, нарушая процесс репликации вируса и его высвобождения из клетки-хозяина [13] и др. в эксперименте. Однако ни один из этих препаратов не застрахован от побочных эффектов (нежелательных), противопоказаний, мер предосторожности и лекарственного взаимодействия. Кроме того, не все исследователи сходятся во мнении о том, что использование этих ЛС при лечении пандемии — о плюсах и минусах.

По этим причинам необходимо вернуться непосредственно к истокам вопроса. Например, по мнению некоторых авторов [14], лекарственные растительные препараты (ЛРП) и природные соединения на основе лекарственных растений обладают значительным потенциалом для разработки новых ЛС, эффективных против инфекций, которые в настоящее время трудно поддаются лечению, и представляют собой богатый ресурс для разработки новых противовирусных препаратов. Было доказано, что некоторые ЛРП обладают противовирусной активностью в отношении различных штаммов вирусов [14]. Таким образом, растения были использованы для выделения новых биологически активных соединений (БАС), поскольку они синтезируют огромное количество химических соединений со сложной структурой. Натуральные продукты, как в виде чистых соединений, так и в виде стандартизированных растительных экстрактов, открывают неограниченные возможности для создания новых противовирусных препаратов, так как их химическое разнообразие обеспечивает очевидную доступность [15]. Действительно, более 70% методов лечения имеют естественное происхождение или основаны на химии натуральных соединений [16]. Поэтому G. León-Méndez и соавт. [17] рассматривают эфирные масла (ЭМ; сложные смеси пахучих и летучих соединений, естественным образом вырабатываемых растениями в качестве вторичных метаболитов с низким молекулярным весом и разнообразной химической структурой, которые содержат от нескольких десятков до сотен разновидностей молекул) как источник БАС.

Особое внимание уделяется биологическим свойствам ЭМ [17]. Эффективность ЭМ объясняется главным образом наличием в их составе БАС [18]. В некоторых случаях эта биологическая активность приписывается как основным компонентам, так и второстепенным, присутствующим в этих маслах, но, как правило, ЭМ в своей совокупности действует слабее, чем основные компоненты [19]. Согласно A. Pengelly [20], за любую терапевтическую активность чаще отвечает уникальная химическая комбинация, а не отдельный компонент. Так, L. Ma и соавт. [21] обобщили противовирусные свойства ЭМ из различных ароматических растений и компонентов, полученных из этих же ЭМ, в отношении различных вирусов, а S. Tariq и соавт. [22] определили основные компоненты лекарственных и ароматических растений, а также их противовирусную активность. Многие исследования, в которых сообщается о противовирусной активности натуральных продуктов или изолятов против штаммов коронавируса человека обобщены другими исследователями [23].

Результаты нескольких работ, касающихся исследования противовирусной активности ЭМ широкого спектра растений, побудили L. Ma и соавт. [21] сделать следующие выводы: в одном исследовании противовирусная эффективность ЭМ может быть обусловлена принципом его действия; в другом случае — второстепенные компоненты могут быть более активны, чем основной компонент; помимо прочего, за биологическую активность ЭМ отвечают как второстепенные, так и основные компоненты. Другие исследования показывают, что отдельные терпены ЭМ могут не в равной степени влиять на противовирусную эффективность смеси ЭО. Авторы пришли к выводу, что противовирусная эффективность ЭМ может быть в разной степени обусловлена активными компонентами, как второстепенными, так и основными, и лежащим в их основе синергизмом. Необходимо отметить, что для поиска потенциальных и специфических ингибиторов коронавируса проводится виртуальный скрининг с целью выявления новых фитохимических веществ против SARS-CoV-2 из различных растений. Кроме того, A.R. Wani и соавт. [24] отметили, что имеющиеся данные об анти-COVID-19 активности ЭМ основаны на исследованиях *in vitro* и методах молекулярного докинга. Таким образом, 4 белка (спайк-белки, RdRp, химотрипсиноподобная [3CLpro] и папаиноподобная протеаза [PLpro]), которые необходимы для обеспечения патогенности

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-56-66

вируса [14], являются молекулярными мишенями для природных соединений против коронавируса [23]. В качестве примера для виртуального скрининга был выбран спайк-белок [25], основная протеаза [26], PLpro [27], RdRp [28] и 3CLpro [27], которые являются наиболее эффективными для скрининга *in silico*. Более того, было показано, что вирусы, находящиеся в оболочке, избыточно реагируют на действие ЭМ [15].

Таким образом, в продолжение наших предыдущих работ [29], посвящённых второстепенным компонентам, полученным из различных ароматических и лекарственных растений, представленных в Европейской фармакопее, с целью поиска возможных противовирусных средств против COVID-19, мы решили исследовать еще один второстепенный компонент к основной протеазе SARS-CoV-2.

ЦЕЛЬЮ данного исследования является поиск соединений среди второстепенных компонентов, выделенных из различных ароматических и лекарственных растений, которые могут обладать возможной противовирусной активностью против COVID-19 путем молекулярного докинга в активном центре основной протеазы SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор данных

66 соединений были отобраны из 9 дикорастущих лекарственных растений, а именно: *Artemisia arborescens* L. (1), *Pinus halepensis* Mill. (4), *Eucalyptus* spp. (1), *Juniperus oxycedrus* L. (16), *Myrtus communis* (4), *Ocimum basilicum* (1), *Ocimum gratissimum* (2), *Thymus munbyanus* (28), *Teucrium polium* (10). С одной стороны, все эти растения известны в традиционной Европейской фармакопее как средства для лечения заболеваний легких и в целом дыхательной системы. С другой стороны, были выбраны те соединения, которые заявлены авторами в следовом количестве в составе ЭМ этих растений.

Молекулярный докинг

Авторами выполнен докинг исследуемых соединений в связывающем канале основной протеазы SARS-CoV-2 (pdb-код 6LU7) [30], чтобы определить сродство к связыванию и изучить межмолекулярные взаимодействия изучаемых молекул в конкретной мишени. Молекулярный докинг был реализован с помощью программы AutoDock. Для докинга лиганда использовался Autodock vina [31], а для анализа результатов — Autodock tools 1.5.6. Программа Discovery Studio 2016 была использована для получения сайта связывания кристаллографической структуры основной протеазы SARS-CoV-2 (pdb-код 6LU7) [33]. Активный центр основной протеазы SARS-CoV-2 (pdb-код 6LU7) с координатами (x=-10,782, y=15,787 и z=71,277) был определён на основе сокристаллизованного лиганда N3 [34]. Параметры ячейки сетки составляли 20×34×20 точек по горизонтали с шагом сетки 1 Å, ячейка сетки была выполнена с сохранением активного центра и охватывала сайт связывания фолиевой кислоты в ферменте (созданный с использованием сокристаллизованного лиганда [N3] в качестве центра для стыковки) [34]. Для получения лиганда и фермента для файлов координат использовался расширенный формат PDB, называемый PDBQT, который включает частичные заряды атомов и их типы с использованием инструментов автоматической фиксации 1.5.6. Были рассчитаны углы скручивания, чтобы задать гибкое и несвязанное вращение молекул. Полученные результаты были визуализированы и проанализированы с помощью программы Discovery Studio [35], а расчёты выполнены в соответствии с A. Hernández-Santoyo и соавт. [36].

Правило Липински и предсказание ADMET

Согласно C.A. Lipinski и соавт. [37], «правило пяти» гласит, что плохое поглощение или проникновение наиболее вероятно, когда имеется более 5 доноров водородной связи, 10 акцепторов водородной связи, молекулярная масса (ММ) больше 500 и рассчитанный логарифмический показатель P (*ClogP*) больше 5 (или MlogP >4,15). Это правило сходства пероральных ЛС было рассчитано с использованием веб-серверов pkCSM [38]. Молекулы, нарушающие более чем 1 из этих параметров, могут иметь проблемы с биодоступностью и высокую вероятность того, что они не будут похожи на истинные лекарственные препараты [39].

ADMET — это еще одна концепция, которая фокусируется на абсорбции, распределении, метаболизме, выведении из организма (ADME) и характеристиках токсичности (T) безопасных ЛС. Таким образом, были использованы подходы *in silico* для прогнозирования и моделирования наиболее важных фармакокинетических, метаболических и токсических конечных точек, что ускорило процесс создания ЛС [40, 41]. Вычислительное предсказание фармакокинетических параметров / свойств выделенных соединений проводилось с использованием веб-серверов pkCSM [38].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярный докинг

Молекулярный докинг был проведён для определения положений и возможных типов взаимодействий между молекулами 67 изученных природных соединений и основной протеазы SARS-CoV-2 (pdb-код 6LU7). Результаты представлены в таблице 1.

Исследование показывает, что чембрен является лучшим сайтом связывания с основной протеазой SARS-CoV-2: он может обладать большим

ингибирующим потенциалом в отношении основной протеазы SARS-CoV-2, чем другие соединения. Это один из элементов, количество которого в ЭМ *Juniperus oxycedrus* L. указано в качестве микроэлемента. Предыдущее исследование показало, что другое второстепенное соединение (абиетатриен) того же вида потенциально ингибирует основную протеазу SARS-CoV-2 с расчётной энергией свободного связывания, равной -6,4 ккал/моль [29]. ЭМ этого вида проявили противовирусную активность в отношении репликации SARS-CoV и HSV-1 *in vitro*; эффективность оценивали путём визуальной оценки цитопатогенного эффекта, вызванного вирусом, после заражения [42]. Представленные данные о противовирусной активности *Juniperus oxycedrus* L. подтверждаются источниками литературы [43].

Чембрены — это наиболее широко встречающиеся в природе дитерпены, сотни из которых были выделены, главным образом, из 3 источников: табака, карибских кораллов-горгон и тихоокеанских мягких кораллов [44]. Чембрен, первый из встречающихся в природе 14-членный циклический дитерпеновый углеводород ($C_{20}H_{32}$, Рис. 1), содержится в сосновой живице [45]. Согласно Y. Han и соавт. [46], структура соединения определяет его физические и химические свойства, а также показатели ADMET. Сообщалось о широком спектре биологической активности чембрена в отношении опухолей, воспалений, а также микробных и/или вирусных инфекций [47–49].

По-видимому, чембрен ингибирует вирусный рецептор с коэффициентом связывания -6,3 ккал/моль за счет алкильной связи с CYS-145 и π-σ HIS-41 (Рис. 2). Такие типы связей помогают улучшить гидрофобное взаимодействие лиганда в сайте связывания рецептора [50]. По мнению тех же авторов, большое количество π-σ-взаимодействий, которые в значительной степени связаны с переносом заряда, способствует интеркаляции ЛС в сайт связывания рецептора, и, с другой стороны, стабильность комплекса может быть связана с дополнительным взаимодействием «π-σ».

Также были обнаружены многие другие типы гидрофобных / гидрофильных взаимодействий, включая ван-дер-Ваальсовы, обычные водородные связи, NH-π-зависимые, углеродно-водородные связи и алкильные / π-alkyl типы. Эти взаимодействия были сформированы между сокристаллизованным лигандом N3 и Asn142, Glu 166, His 164, Gly 143, Thr 190, Gln 189, His 163, Phe 140, Leu 141, Met 165, His 172, Leu 167, Ala 191, Met 167, Pro 168, Met 49, His 41 аминокислотными остатками в активном центре исследуемого фермента, SARS-CoV-2 Mpro (-6,9 ккал/моль) [51].

Правило пяти Липински и предсказание АДМЕТ

Молекулярная масса и другие параметры чембрена приведены в таблице 2. Было установлено, что чембрен соответствует «правилу пяти» Липински, с одним нарушением logP, в то время как сокристаллизованный лиганд продемонстрировал 3 нарушения из 5. Коэффициенты распределения *n*-октанол–вода, обычно выражаемые в виде значений logP, используются в качестве показателя липофильности. Важность использования этих значений в количественных соотношениях «структура–активность» (QSAR) хорошо известна для прогнозирования биологической или фармакологической активности соединений [52]. logP тесно связан с транспортными свойствами ЛС и их взаимодействием с рецепторами [53].

Эти физико-химические параметры связаны с приемлемой растворимостью в воде и проницаемостью кишечника и являются первыми шагами к биодоступности при пероральном приёме препаратов [54]. Например, соединения с более высокой ММ, как правило, менее активны при приёме внутрь, чем соединения с более низкой молекулярной ММ; кроме того, количество вращающихся связей в настоящее время является широко используемым фильтром после того, как было обнаружено, что более 10 вращающихся связей коррелируют со снижением биодоступности при таком способе приёма ЛС. В целом, пероральные препараты имеют более низкую ММ и содержат меньше доноров, акцепторов и вращающихся связей по водородной связи [54], что совпадает с нашим результатом.

Рассчитанное предсказание фармакокинетических параметров / свойств чембрена представлено в таблице 3. Фармакокинетические параметры получены на основе измерения концентрации ЛС в крови или плазме [40]. Y. Han и соавт. [46] связывают каждый параметр с некоторыми факторами, которые зависят друг от друга следующим образом: всасывание ЛС зависит от таких факторов, как проницаемость мембран [обозначается линией клеток рака толстой кишки (Caco-2)], всасывание в кишечнике, уровни проницаемости кожи, субстрат или ингибитор P-гликопротеина. Распределение ЛС зависит от факторов, которые включают гематоэнцефалический барьер (ГЭВ), проницаемость ЦНС и объем распределения (VDss). Метаболизм прогнозируется на основе моделей CYP для субстрата или ингибирования (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4). Выведение прогнозируется на основе модели общего клиренса и почечного субстрата OCT2. Токсичность ЛС прогнозируется на основе токсичности по AMES, ингибирования hERG, гепатотоксичности и чувствительности кожи. Более подробно H.V. Waterbeemd и соавт. [40] описали и проанализировали ключевые фармакокинетические параметры и их важность для режима приёма и дозировки в своей работе.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-56-66

Таблица 1 – Сродство к конформации в сайте связывания основной протеазы SARS-CoV-2

Соединения	Показатель (ккал/моль)	Compounds	Показатель (ккал/моль)
Метилэвгенол	-4,9	Фелландрен	-4,5
Трициклин	-4,0	Транс-пинокарвеол	-4,5
Терпинен-4-ол	-4,7	Нерил ацетат	-5,2
α-Терпинилацетат	-5,2	α-бисаболол	-5,7
Маноил-оксид	-5,8	изоамил 2-метилбутират	-4,4
δ-Терпинеол	-5,2	*n*-Нонаналь	-3,8
d-3-Карен	-4,4	Z-туйон	-4,5
n-Октанол	-3,6	E-вербенол	-4,8
n-Нонаналь	-3,8	Туй-3-ен-10-аль	-4,9
Терпин-1-ол	-4,8	Гераниол	-4,8
Фенхила ацетат	-4,9	Гераниаль	-4,6
Цис-карвеол	-4,6	α-E-Бергамотен	-5,0
Транс-пиперитола ацетат	-5,0	14-гидроки-α-мууролен	-5,5
Транс-β-дамасценон	-4,9	β-бисаболенол	-5,9
β-Калакорен	-5,8	Дибутилфталат	-5,6
7-эпи-α-Эудесмол	-5,7	α-Терпинолен	-4,9
Можжевеловая камфара	-5,4	4-Теорпинеол	-4,7
(E,Z)-Фарнезол	-5,3	Цис-линалоола оксид	-4,7
β-Бисаболенал	-5,8	*n*-Октанол	-3,6
(Z,E)-Фарнезил ацетат	-5,6	6,7-эпоксимерцен	-4,3
(E,E)-Фарнезил ацетат	-5,8	*n*-Нонаналь	-3,8
Чембрен	**-6,3**	Транс-туйон	-4,9
(3Z)-Гексенол	-3,8	Транс-*p*-мента-2,8-диен-1-ол	-4,8
n-Гесанол	-3,6	Цис-*p*-мента-2-ен-1-ол	-4,8
3-Октанон	-3,9	Цис-лимонен оксид	-4,9
3-Октанол	-3,9	Транс-лимонен оксид	-4,6
изоборнеол	-4,6	δ-Элеменен	-4,9
Транс-пинокамфон	-4,8	*n*-Гексадекановая кислота	-4,4
Нераль	-4,6	α-Транс-бергамотен	-5,2
p-Винилгваякол	-4,8	Цис-муурола-4(14),5-диен	-5,1
Сесквицинеол	-5,7	*n*-гептакозан	-4,1
α-Калакорен	-5,6	*n*-Нонакозан	-4,3
Циклоколоренон	-5,5	*n*-Дотриаконтан	-4,1

Таблица 2 – Определение потенциального ингибитора Липински чембрена

	Log P	Акцептор Hb	Донор Hb	Вращающиеся связи	ММ, г/моль	Нарушения Липински
Правило	***<5***	***≤10***	***<5***	***<10***	***≤500***	***≤1***
Чембрен	6,62	0	0	1	272,47	1

Примечание: Hb — гемоглобин; ММ — молекулярная масса.

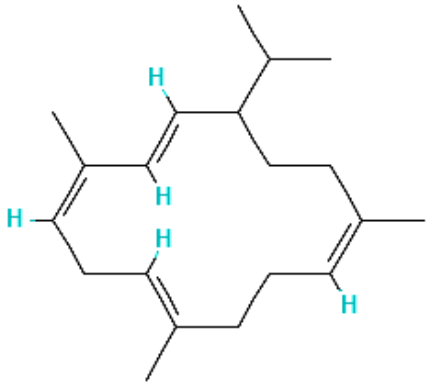


Рисунок 1 – Структурная формула чембрена[1] с наилучшей аффинностью к сайту связывания с основной протеазой SARS-CoV-2.

[1] Cembrene. PubChem. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cembrene

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Научно-практический журнал
ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
(PHARMACY & PHARMACOLOGY)

Table 3 – *In silico* ADMET предсказание потенциального ингибитора чембрена

Свойство	Наименование модели	Ед. измерения Число /категория (Да/Нет)	Прогнозируемое значение
Абсорбция	Растворимость в воде	log моль/л	-7,207
	Проницаемость Caco-2	log PAPP в 10^{-6} см/с	1,458
	Всасывание в кишечнике (у человека)	% абсорбирования	94,374
	Проницаемость кожи	log Kp	-1,675
	Субстрат P-гликопротеина	Да/Нет	Нет
	Ингибитор P-гликопротеина I	Да/Нет	Нет
	Ингибитор P-гликопротеина II	Да/Нет	Нет
Распределение	Объем распределения (у человека)	log л/кг	0,667
	Несвязанная фракция (человек)	ФУ	0,107
	Проницаемость ГЭБ	log BB	0,689
	Проницаемость ЦНС	log PS	-2,206
Метаболизм	Субстрат CYP2D6	Да/Нет	Нет
	Субстрат CYP3A4		Нет
	Ингибитор CYP1A2		Нет
	Ингибитор CYP2C19		Да
	Ингибитор CYP2C9		Нет
	Ингибитор CYP2D6		Нет
	Ингибитор CYP3A4		Нет
Выведение	Общий клиренс	log мл/мин/кг	1,48
	Почечный субстрат OCT2	Да/Нет	Нет
Токсичность	Тест Эймса	Да/Нет	Нет
	Максимально переносимая доза (для человека)	log мг/кг/сут	0,269
	Ингибитор hERG I	Да/Нет	Нет
	Ингибитор hERG II	Да/Нет	Нет
	Острая токсичность для крыс при приеме внутрь (LD_{50})	моль/кг	1,512
	Хроническая токсичность для крыс при приеме внутрь (LOAEL)	log мг/кг массы тела/сут	1,244
	Гепатотоксичность	Да/Нет	Нет
	Сенсибилизация кожи	Да/Нет	Да
	Токсичность T. pyriformis	log мкг/л	2,031
	Токсичность для гольяна	log мМ	-0,448

Примечание: ГЭБ — гематоэнцефалический барьер.

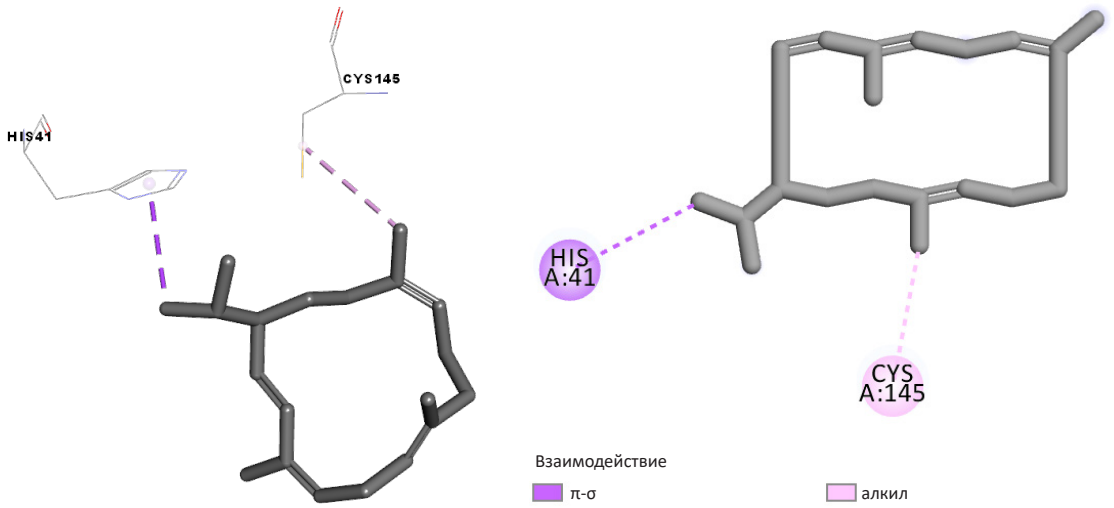


Рисунок 2 – 2D- и 3D-изображения взаимодействия чембрена и основной протеазы SARS-CoV-2

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-1-56-66

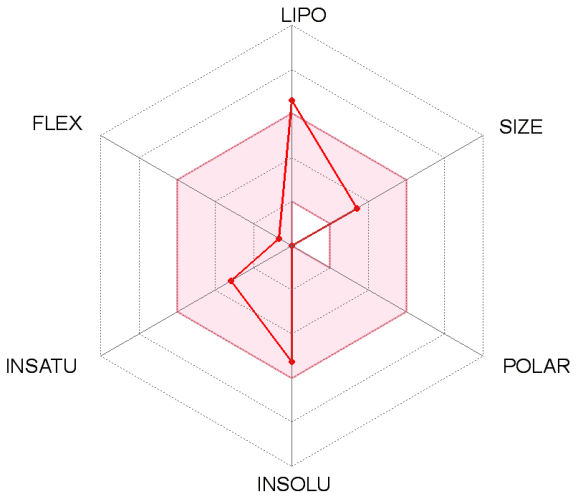


Рисунок 3 – Радар биодоступности чембрена

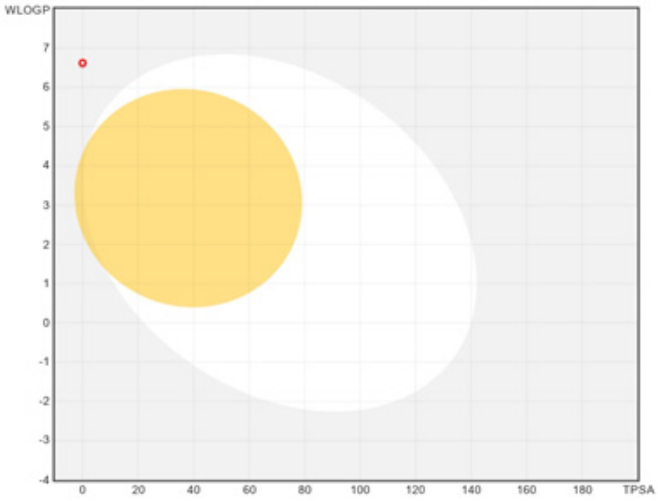


Рисунок 4 – График Boiled-Egg чембрена

ММ оказывает большое влияние на растворимость: наш результат составил 237,281 (умеренно растворимый), что согласуется с данными Глисона [55], согласно которым в среднем молекулы с ММ <300 имеют растворимость ≈250 мкм (мкмоль/л). ММ является важной составляющей перорального ЛС: определяет количество действующего вещества, доступного для проникновения через барьеры ЖКТ в системный кровоток. Кроме того, увеличение ММ коррелирует с уменьшением проницаемости мембран в соответствии с такими параметрами, как MDCK или Caco-2.

Показатель биодоступности, который определяет степень усваиваемости соединений у людей, составляет 0,55 для соединений, которые соответствуют «правилу пяти» [56]. Наш результат показывает, что биодоступность чембрена составила 0,55, что так же подтверждает соответствие правилу Липински. Учитывая радар биодоступности чембрена (Рис. 4), предполагается, что соединение не будет усваиваться при пероральном приёме, поскольку оно обладает излишней липофильностью (липофильность: Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)=6,04>+5,0) и меньшей полярностью (полярность: TPSA =0.00Å²<20 Å²). Площадь молекулярной полярной поверхности молекул (ПМПМ) рассматривается как дескриптор, который, как было показано, хорошо коррелирует с пассивным переносом молекул через мембраны и, следовательно, позволяет прогнозировать транспортные свойства ЛС [57], а липофильность — как ключевой физико-химический параметр, связывающий проницаемость мембран и, следовательно, всасывание и распределение ЛС со способом их выведения (метаболического или почечного) [40]. Например, сообщалось, что для соединений с высокими значениями липофильности более вероятны проблемы с целевым распределением, а также проблемы токсичности, такие как ингибирование hERG, фосфолипидоз или ингибирование цитохрома P450 (CYP). Кроме того, растворимость и метаболизм с большей вероятностью будут нарушены при таких высоких значениях, в то время как проницаемость может быть снижена при низких значениях липофильности [58].

Согласно A. Daina и соавт. [59], всасывание в ЖКТ и проникновение в ГЭБ являются двумя фармакокинетическими параметрами, которые имеют решающее значение для оценки на различных этапах процесса разработки ЛС. С этой целью A. Daina и соавт. в 2016 году предложили метод оценки проникновения в мозг или кишечник (BOILED-Egg) [59] в качестве точной прогностической модели, которая позволяет интуитивно оценивать пассивную абсорбцию в ЖКТ и проникновение в ГЭБ в зависимости от положения молекул в справочнике WLOGP-versus-TPSA, который работает посредством вычисления липофильности и полярности малых молекул. Цветная зона — это подходящее физико-химическое пространство для биодоступности при пероральном приёме, белая область на рисунке с изображением BOILED-Egg — это физико-химическое пространство молекул с наибольшей вероятностью всасывания ЖКТ, желтая область (желток) — это физико-химическое пространство молекул с наибольшей вероятностью проникновения в мозг, а синяя область — точки для подложек P-gp (PGP+) и красные точки для подложек без P-gp (PGP-), как описано авторами. Исходя из этого, предполагается, что чембрен не всасывается и не проникает в мозг (вне «яйца»; Рис. 4) и не подвержен активному оттоку из ЦНС или в просвет ЖКТ (P-gp без субстрата [PGP-], красная точка).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью поиска и отбора соединений, которые могли бы оказывать мощное противовирусное действие при лечении COVID-19, был проведён виртуальный скрининг, включающий молекулярный докинг и предсказание ADMET. В общей сложности 66 природных соединений, отобранных из 9 фитотерапевтических препаратов, были включены в активный центр основной протеазы SARS-Cov-2. Результаты этого исследования отчётливо показывают, что среди этих соединений только чембрен представляет собой структуру с наилучшим сродством к сайту связывания фермента и соответствует условиям, указанным в правиле Липински, за исключением Log P, показателя липофильности, тесно связанного с транспортными свойствами ЛС и их взаимодействием с рецепторами. Что касается фармакокинетических свойств и биодоступности, предполагается, что чембрен не обладает достаточной биодоступностью при пероральном приеме, поскольку он излишне липофильный и менее полярный. Также предполагается, что он не всасывается, не проникает в мозг и не подвергается активному оттоку из ЦНС или ЖКТ.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Б. Ябрир – постановка проблемы, разработка концепции исследования, написание и научное редактирование текста рукописи; А. Белхассан – обработка данных исследования, анализ и описание результатов; Т. Лахлифи, М. Буакрин – руководство, редактирование и доработка рукописи; Г.С. Моран, Л.Г. Кандиа – участие в разработке дизайна исследования и концепции статьи. 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. Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z., Lu G., Qiao C., Hu Y., Yuen K.Y., Wang Q., Zhou H., Yan J., Qi J. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2 // Cell. – 2020. – Vol. 181, No. 4. – P. 894–904. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.045
2. Dhama K., Khan S., Tiwari R., Sircar S., Bhat S., Malik Y.S., Karam P.S., Chaicumpa W., Bonilla-Aldana D.K., Rodriguez-Morales A.J. Coronavirus Disease 2019–COVID-19 // Clin Microbiol Rev. – 2020. – Vol. 33, No. 4. – P. e00028-20. DOI: 10.1128/CMR.00028-20
3. Bonny V., Maillardb A., Mousseauxc C., Placais L., Richie Q. COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages // Rev Med Interne. – 2020. – Vol. 41, No. 6. – P. 375–389. DOI: 10.1016/j.revmed.2020.05.003
4. Meo S.A., Zaidi S.Z.A., Shang T., Zhang J.Y., Al-Khlaiwi T., Bukhari I.A., Akram J., Klonoff D.C. Biological, molecular and pharmacological characteristics of chloroquine, hydroxychloroquine, convalescent plasma, and remdesivir for COVID-19 pandemic: A comparative analysis // J King Saud Univ Sci. – 2020. – Vol. 32, No. 7. – P. 3159–3166. DOI: 10.1016/j.jksus.2020.09.002
5. Wang C., Wang Z., Wang G., Lau J.Y.N., Zhang K., Li W. COVID-19 in early 2021: current status and looking forward // Sig Transduct Target Ther. – 2021. – Vol. 6. – P. 114. DOI: 10.1038/s41392-021-00527-1
6. Towler P., Staker B., Prasad S.G., Menon S., Tang J., Parsons T., Ryan D., Fisher M., Williams D., Dales N.A., Patane M.A., Pantoliano M.W. ACE2 X-ray structures reveal a large hinge-bending motion important for inhibitor binding and catalysis // J Biol Chem. – 2004. – Vol. 279, No. 17. – P. 17996–8007. DOI: 10.1074/jbc.M311191200
7. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.L., Abiona O., Graham B., McLellan J.S. CryoEM structure of the 2019-nCoV spike in the perfusion conformation // Science. – 2020. – Vol. 367. – P. 1260–1263. DOI: 10.1126/science.abb2507
8. de Wit E., van Doremalen N.V., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // Nat Rev Microbiol. – 2016. – Vol. 14, No. 8. – P. 523–534. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81
9. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens TS., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Mueller M.A., Drosten C., Poehlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // Cell. – 2020. – Vol. 181, No. 2. – P. 271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
10. Choy K.T., Wong Y.L.A., Kaewpreedee P., Sia S.F., Chen D., Yan Hui K.P., Wing Chu D.K., Wai Chan M.C., Pak-Hang Cheung P., Huang X., Peiris M., Yen H.L. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro // Antiviral Res. –2020. – Vol. 178. – P. 104786. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104786
11. Savarino A., Di Trani L., Donatelli I., Cauda R., Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. Lancet Infect Dis. 2006. – Vol. 6, No. 2. – P. 67–69. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70361-9
12. Dorward J.K., Gbinigie K. Lopinavir/Ritonavir: A Rapid Review of Effectiveness in COVID-19 // Pan American Health Organization. 2020.
13. Anand K., Ziebuhr J., Wadhwani P., Mesters J.R., Hilgenfeld R. Coronavirus main proteinase (CLpro)

structure- basis for design of anti-SARS drugs // Science. – 2003. – Vol. 300, No. 5626. – P. 1763–1767. DOI: 10.1126/science.1085658

14. Xian Y., Zhang J., Bian Z., Zhou H., Zhang Z., Lin Z., Xu H. Bioactive natural compounds against human coronaviruses: a review and perspective // Acta Pharm Sin B. – 2020. – Vol. 10, No. 7. – P. 1163–1174. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.06.002
15. Schnitzler P., Astani A., Reichling J. Lipids and Essential Oils as Antimicrobial Agents, John Wiley & Sons Ltd, England, 2011. – P. 239–254.
16. Ojah E.O. Exploring essential oils as prospective therapy against the ravaging Coronavirus (SARS-CoV-2) // Iberoam J Med. – 2020. – Vol. 04. – P. 322–330.
17. León-Mendez G., Pájaro-Castro N., Pájaro-Castro E., Alarcón MT., Herrera-Barros A. Essential oils as a source of bioactive molecules // Rev Colomb Cienc Quím Farm. – 2019. – Vol. 48. – P. 80–93. DOI: 10.15446/rcciquifa.v48n1.80067
18. Yabrir B. Chemical composition and biological activities of some marrubium species essential oil: a review // Chem J Mold. – 2018. – Vol. 13. – P. 8–23. DOI: 10.19261/cjm.2018.506
19. Lahlou M. Methods to study the phytochemistry and bioactivity of essential oils // Phytother Res. – 2004. – Vol. 18, No. 6. – P. 435–448. DOI: 10.1002/ptr.1465
20. Pengelly A., Bone K. The constituents of medicinal plants: An introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicines, second ed., Routledge, London, 1996. – P. 184.
21. Ma L., Yao L. Antiviral Effects of Plant-Derived Essential Oils and Their Components: An Updated Review. Molecules. 2020. – Vol. 25. – P. 2627.
22. Tariq S., Wani S., Rasool W., Bhat M.A., Prabhakar A., Shalla A.H., Rather M.A. A comprehensive review of the antibacterial, antifungal and antiviral potential of essential oils and their chemical constituents against drug-resistant microbial pathogens // Microb Pathog. – 2019. – Vol. 134. – P. 103580. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103580
23. Mani JS., Johnson J.B., Steel J.C., Broszczak D.A., Neilsen P.M., Walsh K.B., Naiker M. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review // Virus Res. – 2020. – Vol. 284. – P. 197989. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.197989
24. Wani A.R., Yadav K., Khursheed A., Ahmad Rather M. An updated and comprehensive review of the antiviral potential of essential oils and their chemical constituents with special focus on their mechanism of action against various influenza and coronaviruses // Microb Pathog. – 2021. – Vol. 152. – P. 104620. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104620
25. Senathilake K., Samarakoon S., Tennekoon K. Virtual Screening of Inhibitors Against Spike Glycoprotein of SARS-CoV-2: A Drug Repurposing Approach. Preprints. 2020. DOI: 10.20944/preprints202003. 0042.v2
26. Omrani M., Bayati M., Mehrbod P., Nejad-Ebrahimi S. Natural products as inhibitors of COVID-19 main protease – A virtual screening by molecular docking // Pharm Sci. – 2021. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. S135–S148. DOI: 10.34172/PS.2021.11
27. Zhang D.H., Wu K.L., Zhang X., Deng S.Q., Peng B. In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus // J Integr Med. – 2020. – Vol. 18, No. 2. – P. 152–158. DOI: 10.1016/j.joim.2020.02.005
28. Elfiky A.A. SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase, No. RdRp) targeting: an in silico perspective // J Biomol Struct Dyn. – 2021. – Vol. 39, No. 9. – P. 3204–3212. DOI: 10.1080/07391102.2020.1761882
29. Yabrir B., Belhassan A., Lakhlifi T., Salgado G.M., Bouachrine M., Munoz P.C., Gerli L.C., Ramirez R.T. Minor composition compoun M.ds of Algerian herbal medicines as inhibitors of SARS-CoV-2 // J Chil Chem Soc. – 2021. – Vol. 66. – P. 5067–5074. DOI: 10.4067/S0717-97072021000105067
30. Guo S., Xie H., Lei Y., Liu B., Zhang L., Xu Y., Zuo Z. Discovery of novel inhibitors against main protease (Mpro) of SARS-CoV-2 via virtual screening and biochemical evaluation // Bioorganic Chem. – 2021. – Vol. 110. – P. 104767. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.104767
31. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading // J Comput Chem. – 2010. – Vol. 31, No. 2. – P. 455–461. DOI: 10.1002/jcc.21334
32. Hunter C.A., Lawson K.R., Perkins J., Urch C.J. Aromatic interactions // J Chem Soc Perkin Trans.2. – 2001. – Vol. 25. – P. 651–669. DOI: 10.1039/B008495F
33. Belhassan A., Zaki H., Aouidate A., Benlyas M., Lakhlifi T., Bouachrine M. Interactions between (4Z)-hex-4-en-1-ol and 2-methylbutyl 2-methylbutanoate with olfactory receptors using computational methods // Mor J Chem. – 2019. – Vol. 7. – P. 028–035. DOI: 10.48317/IMIST.PRSM/morjchem-v7i1.12247
34. Hakmi M., Bouricha E.M., Kandoussi I., El Harti J., Ibrahimi A. Repurposing of known anti-virals as potential inhibitors for SARS-CoV-2 main protease using molecular docking analysis // Bioinformation. – 2020. – Vol. 16, No. 4. – P. 301–306. DOI: 10.6026/97320630016301
35. Aanouz I., Belhassan A., El Khatabi K., Lakhlifi T., El Idrissi M., Bouachrine M. Moroccan Medicinal plants as inhibitors of COVID-19: Computational investigations // J Biomol Struct Dyn. – 2021. – Vol. 39, No. 8. – P. 2971–2979. DOI: 10.1080/07391102.2020.1758790
36. Hernández-Santoyo A., Tenorio-Barajas Y., Altuzar V., Vivanco-Cid H., Mendoza-Barrera C. Protein-Protein and Protein-Ligand Docking // Intech open science/open mind. – 2013. – Vol. 3. – P. 63. DOI: 10.5772/56376
37. Lipinski C.A., Franc D., Ombardo I., Dominy W.B., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // Adv Drug Deliv Rev. – 1997. – Vol. 23, No. 1-3. – P. 3–25. DOI: 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
38. Pires D.E.V., Blundell T.L., Ascher D.B. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures // J Med Chem. – 2015. – Vol. 58. –P. 4066–4072. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104
39. Zhao Y.H., Abraham M.H., Le J., Hersey A., Luscombe C.N., Beck G., Sherborne B., Cooper I. Rate-Limited Steps of Human Oral Absorption and QSAR Studies // Pharm Res. – 2002. – Vol. 19, No. 10. – P. 1446–1457. DOI: 10.1023/a:1020444330011
40. de Waterbeemd H.V., Gifford E. ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? // Nat

Rev Drug Discov. – 2003. – Vol. 2. – P. 192–204. DOI: 10.1038/nrd1032
41. Daina A., Michielin O., Zoete V. Swiss ADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug- likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7. – P. 42717. DOI: 10.1038/srep42717
42. Loizzo M.R., Antoine M.S., Rosa T., Giancarlo A.S., Francesco M., Gambarid I.R., Cinatle J., Doerre H.W. Phytochemical Analysis and in vitro Antiviral Activities of the Essential Oils of Seven Lebanon Species // Chem Biodrivers. – 2008. – Vol. 5, No. 3. – P. 461–470. DOI: 10.1002/cbdv.200890045
43. Dob T., Dahmane D., Chelghoum C. Essential Oil Composition of *Juniperus Oxycedrus* Growing in Algeria // Pharm Biol. – 2006. – Vol. 44. – P. 1–6. DOI: 10.1080/13880200500530922
44. Marshall J.A. Synthesis of Cembranoid Natural Products by Intramolecular SE' Additions of Allylic Stannanes to Ynals // Strategies and Tactics in Organic. – 1991. – Vol. 9. – P. 347–379. DOI: 10.1016/B978-0-08-092430-4.50015-9
45. Tius M.A. Synthesis of cembranes and cembranolides // Chem Rev. – 1988. – Vol. 88. – P. 719–732. DOI: 10.1021/cr00087a001
46. Han Y., Zhang J., Hu C.Q., Zhang X., Ma B., Zhang P. In silico ADME and Toxicity Prediction of Ceftazidime and its Impurities // Front Pharmacol. – 2019. – Vol. 10. – P. 1–12. DOI: 10.3389/fphar.2019.00434
47. Liang L.F, Guo Y.W. Terpenes from the Soft Corals of the Genus Sarcophyton-Chemistry and Biological Activities // Chem Biodivers. – 2013. – Vol. 10, No. 12. – P. 2161–2196. DOI: 10.1002/cbdv.201200122
48. Hegazy M.E.F., Mohamed T.A., Alhammady M.A., Shaheen A.M., Reda E.H., Elshamy A.I., Aziz M., Paré P.W. Molecular Architecture and Biomedical Leads of Terpenes from Red Sea Marine Invertebrates // Mar Drugs. – 2015. – Vol. 13, No. 5. – P. 3154–3181. DOI: 10.3390/md13053154
49. Hegazy M.E.F., Elshamy A.I., Mohamed T.A., Hamed A.R., Ibrahim M.A.A., Ohta S., Paré P.W. Cembrene Diterpenoids with Ether Linkages from Sarcophyton ehrenbergi- An Anti-Proliferation and Molecular-Docking Assessment // Mar Drugs. – 2017. – Vol. 15, No. 6. – P. 192. DOI: 10.3390/md15060192
50. Arthur D.E., Uzairu A. Molecular docking studies on the interaction of NCI anticancer analogues with human Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit // J King Saud Uni Sci. – 2019. – Vol. 31. – P. 1151–1166. DOI: 10.1016/j.jksus.2019.01.011
51. Belhassan A., Chtita S., Zaki H., Lakhlifi T., Bouachrine M. Molecular docking analysis of N-substituted oseltamivir derivatives with the SARS-Cov-2 main protease // Bioinformation. – 2020. – Vol. 16. – P. 404–410. DOI: 10.6026/97320630016404
52. Pyka Babuska M., Zachariasz M. A comparison of theoretical methods of calculation of partition coefficients for selected drugs // Acta Pol Pharm. – 2006. – Vol. 63. – P. 159–167.
53. Morguuchi I., Hirono S., Nakagomie I., Hirano H. Comparison of reliability of log P values for drugs calculated by several methods // Chem Pharm Bull. – 1994. – Vol. 42. – P. 976–978. DOI: 10.1248/cpb.42.976
54. Lipinski C.A. Lead- and drug-like compounds-the rule-of-five revolution // Drug Discov Today Technol. – 2004. – Vol. 1, No. 4. – P. 337–341. DOI: 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
55. Gleeson P. Generation of a Set of Simple, Interpretable ADMET Rules of Thumb // J Med Chem. – 2008. – Vol. 51. – P. 817–834. DOI: 10.1021/jm701122q
56. Martin Y.C. A Bioavailability Score // J Med Chem. – 2005. – Vol. 48. – P. 3164–3170. DOI: 10.1021/jm0492002
57. Ertl P., Rohde B., Selzer P. Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties // J Med Chem. – 2000. – Vol. 43. – P. 3714–3717. DOI: 10.1021/jm000942e
58. Lagorce D., Douguet D., Miteva M., Villoutreix BO. Computational analysis of calculated physicochemical and ADMET properties of protein-protein interaction inhibitors // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7. – P. 46277. DOI: 10.1038/srep46277
59. Daina A., Zoete V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules // ChemMedChem. – 2016. – Vol. 11, No. 11. – P. 1117–1121. DOI: 10.1002/cmdc.201600182

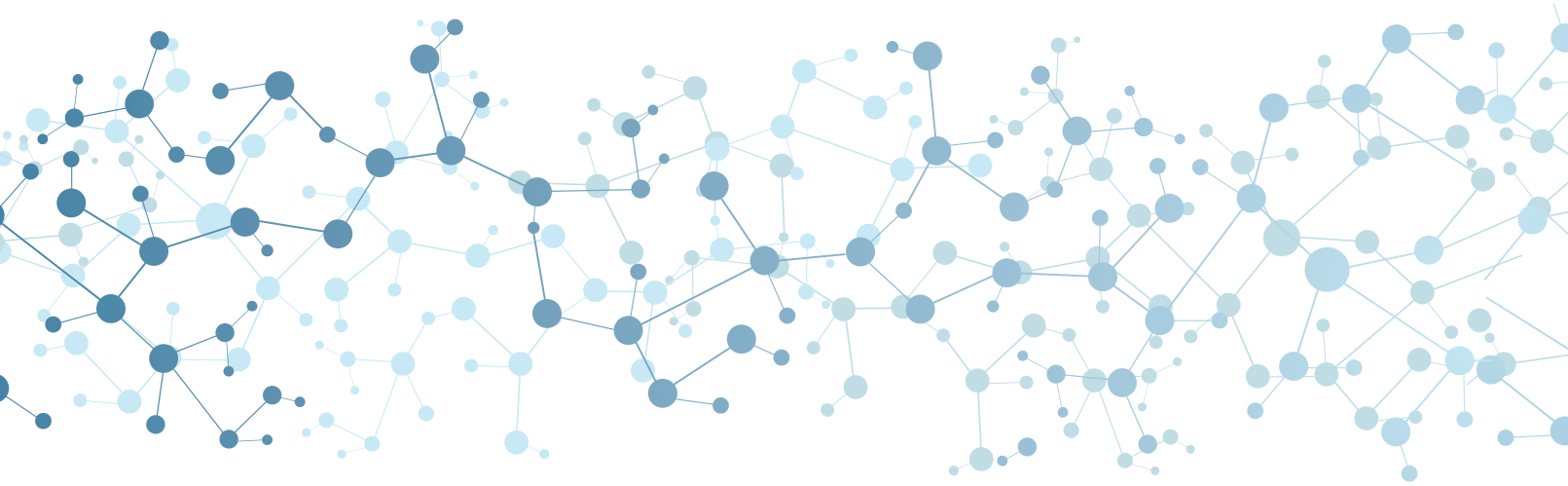
АВТОРЫ

Ябрир Беналия – доктор биологических наук, профессор, Зиана Ачур Университет Джельфы, Алжир. ORCID ID: 0000-0003-3538-8925. E-mail: byabrir@yahoo.fr; b.yabrir@univ-djelfa.dz

Белхассан Ассия – доктор, факультет естественных наук,Университет Мулая Исмаила в Мекнес, Morocco. ORCID ID: 0000-0002-4447-7308. E-mail: assiabelhassan2013@gmail.com

Лакхлифи Тахар – профессор, лаборатория молекулярной химии и природных веществ факультета естественных наук, Университет Мулая Исмаила в Мекнес, Марокко. ORCID ID: 0000-0001-6707-9057. E-mail: tahar.lakhlifi@yahoo.fr

Моран Салгадо Гильермо – профессор химии и методологии естественных наук, химический факультет, Университет Консепсьона, Консепсьон, Чили. ORCID ID: 0000-0002-5054-989X. E-mail: gsalgado41@gmail.com

Буахрин Моххамед – профессор, лаборатория молекулярной химии и природных веществ, факультет естественных наук, Университет Мулая Исмаила в Мекнес, Марокко. ORCID ID: 0000-0002-8901-047X. E-mail: m.bouachrine@umi.ac.ma; bouachrine@gmail.com

Кандия Герли Лорена – доктор химических наук, кафедра химии окружающей среды, факультет естественных наук, Католический университет Святейшего Зачатия, Консепсьон, Чили. ORCID ID: 0000-0002-1061-2962. E-mail: loregerli@ucsc.cl