Научно-практический журнал
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACY & PHARMACOLOGY

2025 Том / Volume XIII

№ 3

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 3, 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. Подписано в печать 31.07.2025; выход в свет 15.08.2025

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 3, 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 / CONTENT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLES

Е.А. Смолярчук, Си Янг, В.М. Свистушкин, К.В. Еремеева, Ж.М. Козлова, Д.А. Кудлай, А.С. Мачихин, А.В. Гурылева, Д.А. Деревесникова, А.А. Недорубов
Оригинальная интраназальная комбинация для лечения медикаментозного ринита: оценка эффективности и безопасности на экспериментальных животных.....142

К.Ю. Калитин, О.Ю. Муха, В.Б. Войнов
Поиск веществ с атипичной антипсихотической активностью среди производных бензимидазола 157

А.А. Андреев-Андриевский, М.А. Машкин, М. Ваннус, О.В. Фадеева, Ю.Г. Казаишвили, Д.В. Куркин, К.Я. Заславская, П.А. Белый, А.В. Таганов, Е.А. Рогожина, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, Т.Г. Бодрова, В.С. Щербакова
Исследование эффективности лекарственных препаратов лираглутида на модели индуцированного метаболического синдрома у экспериментальных животных 171

О.И. Ивахненко, В.В. Ряженов, М.Ю. Фролов, В.А. Рогов
Клинико-экономические преимущества применения лекарственного препарата сонидегиб в терапии 1 линии пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи 184

E.A. Smolyarchuk, Xi Yang, V.M. Svistushkin, K.V. Eremeeva, Zh.M. Kozlova, D.A. Kudlay, A.S. Machikhin, A.V. Guryleva, D.A. Derevesnikova, A.A. Nedorubov
The treatment of drug-induced rhinitis with an original intranasal combination: Efficacy and safety in experimental animals.....142

K.Yu. Kalitin, O.Yu. Mukha, V.B. Voynov
Screening benzimidazole derivatives for atypical antipsychotic activity 157

A.A. Andreev-Andrievsky, M.A. Mashkin, M. Wannouss, O.V. Fadeeva, Yu.G. Kazaishvili, D.V. Kurkin, K.Ya. Zaslavskaya, P.A. Bely, A.V. Taganov, E.A. Rogozhina, K.N. Koryanova, E.S. Mishchenko, T.G. Bodrova, V.S. Shcherbakova
The efficacy of liraglutide-based drugs on the model of induced metabolic syndrome in experimental animals 171

O.I. Ivakhnenko, V.V. Ryazhenov, M.Yu. Frolov, V.A. Rogov
Clinical and economic benefits of using sonidegib in the 1-line therapy of patients with locally advanced basal cell carcinoma 184

ОБЗОР / REVIEW

О. Юнусоглу, И. Калфа, М.Э. Демирель, М.А. Бинзет, У.З. Севинч, И. Тюрель, А.Х. Курт
Комплексный обзор фармакологических, терапевтических и токсикологических свойств борной кислоты и других борсодержащих соединений: текущее состояние и будущие перспективы 202

O. Yunusoglu, I. Kalfa, M.E. Demirel, M.A. Binzet, U.Z. Sevinc, I. Turel, A.H. Kurt
A comprehensive review of the pharmacological, therapeutic, and toxicological properties of boric acid and other boron-containing compounds: current landscape and future perspectives.....202

РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ / EDITORIALS

CORRIGENDUM:
Микробиологический пейзаж и параметры антибиотикорезистентности возбудителей у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных
[Фармация и фармакология. 2024;12(6):378-393. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-378-393] 239

CORRIGENDUM:
Microbiological landscape and parameters of antibiotic resistance of pathogens in patients of neonatal intensive care units
[Pharmacy & Pharmacology. 2024;12(6):378-393. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-378-393] 239

CORRIGENDUM:
Расфасовка лекарственных препаратов «in bulk» в аптечной организации: проблемы и решения
[Фармация и фармакология. 2025;13(2):128-138. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-128-138] 241

CORRIGENDUM:
Problems and Solutions of Pharmaceutical Packaging in Bulk
[Pharmacy & Pharmacology. 2025;13(2):128-138. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-128-138] 241

CORRIGENDUM:
Регулирование в сфере обращения экстемпоральных лекарственных препаратов в современных условиях России
[Фармация и фармакология. 2024;12(5):324-337. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-5-324-337] 242

CORRIGENDUM:
Regulation in the sphere of circulation of extemporaneously compounded medicines under modern conditions of Russia
[Pharmacy & Pharmacology. 2024;12(5):324-337. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-5-324-337] 242

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

УДК 615.014.24: 615.015.21

Check for updates

CC BY

Оригинальная интраназальная комбинация для лечения медикаментозного ринита: оценка эффективности и безопасности на экспериментальных животных

Е.А. Смолярчук[1], Си Янг[1], В.М. Свистушкин[1], К.В. Еремеева[1], Ж.М. Козлова[1], Д.А. Кудлай[1, 2, 3], А.С. Мачихин[4], А.В. Гурылева[4], Д.А. Деревесникова[4, 5], А.А. Недорубов[1]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

[3] Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр “Институт иммунологии”» Федерального медико-биологического агентства, Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

[4] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научно-технологический центр уникального приборостроения» Российской академии наук, Россия, 117342, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 15

[5] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (Национальный исследовательский университет)», Россия, 125009, г. Москва, Тверская ул., д. 11 стр. 1

E-mail: yan9.00@mail.ru

Получена 15.04.2025 После рецензирования 26.06.2025 Принята к печати 20.07.2025

Медикаментозный ринит (МР) — распространённое осложнение длительного применения назальных деконгестантов, приводящее к структурным изменениям слизистой оболочки носа. Несмотря на эффективность интраназальных глюкокортикостероидов, их использование может сопровождаться побочными эффектами.

Цель. Оценить эффективность и безопасность оригинальной комбинированной интраназальной терапии в составе мометазона фуроата и декспантенола в качестве основных действующих веществ на экспериментальных животных.

Материалы и методы. Исследование по изучению эффективности проведено на 18 кроликах породы «шиншилла Советская»: 3 особи без МР (контроль) и 15 особей с индуцированным МР. Модель индуцированного МР была подтверждена гистологическим исследованием слизистой оболочки полости носа у 3 случайно выбранных из 15 животных после некропсии. Оставшиеся 12 кроликов с МР были разделены на 4 группы (n=3): без лечения, а также с индуцированным МР без лечения, с лечением 5% декспантенолом, с лечением 0,05% мометазона фуроатом и получающие комбинированную терапию двумя вышеуказанными препаратами. МР индуцировали введением 0,1% ксилометазолина в течение 14 сут. Эксперимент по оценке безопасности проведён на 80 аутбредных крысах (4 группы по 10 самок и 10 самцов в каждой: 3 группы с введением комбинированной терапии в дозах 50, 200 и 800 мкл соответственно и 4 группа (контроль) с введением физиологического раствора) при 28-дневном интраназальном введении. Для оценки эффективности использовали гистологический анализ (оценка структурных изменений слизистой оболочки полости носа) и фотоплетизмографию (оценка микроциркуляции полости носа холодовой пробой). Для оценки безопасности комбинированной терапии проводили мониторинг клинического состояния животных, гематологические и биохимические исследования, оценку системы гемостаза и гистологический анализ внутренних органов.

Для цитирования: Е.А. Смолярчук, Си Янг, В.М. Свистушкин, К.В. Еремеева, Ж.М. Козлова, Д.А. Кудлай, А.С. Мачихин, А.В. Гурылева, Д.А. Деревесникова, А.А. Недорубов. Оригинальная интраназальная комбинация для лечения медикаментозного ринита: оценка эффективности и безопасности на экспериментальных животных. *Фармация и фармакология.* 2025;13(3):142-156. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-3-142-156

© Е.А. Смолярчук, Си Янг, В.М. Свистушкин, К.В. Еремеева, Ж.М. Козлова, Д.А. Кудлай, А.С. Мачихин, А.В. Гурылева, Д.А. Деревесникова, А.А. Недорубов, 2025

For citation: E.A. Smolyarchuk, Xi Yang, V.M. Svistushkin, K.V. Eremeeva, Zh.M. Kozlova, D.A. Kudlay, A.S. Machikhin, A.V. Guryleva, D.A. Derevesnikova, A.A. Nedorubov. The treatment of drug-induced rhinitis with an original intranasal combination: Efficacy and safety in experimental animals. *Pharmacy & Pharmacology.* 2025;13(3):142-156. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-3-142-156

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

RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-142-156

Результаты. Проведённое гистологическое исследование выявило выраженные дистрофические изменения слизистой оболочки носа у животных с индуцированным МР без лечения, умеренное воспаление — при монотерапии декспантенолом и восстановление структуры в группах монотерапии мометазона фуроатом и комбинированной терапии. Наилучшая эффективность отмечена в группе комбинированной терапии, у животных которой гистологическая картина полностью соответствовала структуре слизистой оболочки полости носа здоровых животных, в отличие от монотерапии мометазона фуроатом, где наблюдались гистологические признаки неполной репарации. Следует отметить, что и фотоплетизмография подтвердила статистически достоверное улучшение микроциркуляции в группе комбинированной терапии по сравнению с контролем (p <0,05), приближаясь к показателям здоровых животных. По результатам исследования также была доказана безопасность оригинальной интраназальной комбинации.
Заключение. Лекарственная комбинация продемонстрировала превосходство над монотерапией отдельными компонентами, входящими в ее состав, обеспечивая увлажнение и восстановление слизистой оболочки носа, а также нормализацию микроциркуляции в ней. Метод фотоплетизмографии показал свою эффективность для неинвазивной оценки состояния кровотока в слизистой оболочке полости носа. Полученные данные обосновывают перспективность дальнейшего изучения вышеуказанной комбинированной терапии с интраназальным введением для оценки эффективности и безопасности лечения МР в клинических исследованиях.
Ключевые слова: медикаментозный ринит; назальные деконгестанты; мометазона фуроат; декспантенол; гиалуроновая кислота; фотоплетизмография
Список сокращений: МР — медикаментозный ринит; ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; SNOT — опросник оценки назальных симптомов.

The treatment of drug-induced rhinitis with an original intranasal combination: Efficacy and safety in experimental animals

E.A. Smolyarchuk[1], Xi Yang[1], V.M. Svistushkin[1], K.V. Eremeeva[1], Zh.M. Kozlova[1], D.A. Kudlay[1, 2, 3], A.S. Machikhin[4], A.V. Guryleva[4], D.A. Derevesnikova[4, 5], A.A. Nedorubov[1]

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
2, Trubetskaya Str., Bldg 8, Moscow, Russia, 119991
[2] Lomonosov Moscow State University,
1 Leninskie Gory, Moscow, Russia, 119991
[3] State Research Center Institute of Immunology,
24 Kashirskoe Hwy, Moscow, 115522, Russia
[4] Scientific and Technological Centre of Unique Instrumentation of the Russian Academy of Sciences,
15 Butlerova Str., Moscow, Russia, 117342
[5] Bauman Moscow State Technical University,
11 Tverskaya Str., Moscow, Russia, 125009

E-mail: yan9.00@mail.ru

Received 15 April 2025 After peer review 26 June 2025 Accepted 20 July 2024

Rhinitis medicamentosa (RM) is a common complication of prolonged use of nasal decongestants, leading to structural changes in the nasal mucosa. Despite the effectiveness of intranasal glucocorticosteroids, their use may be accompanied by side effects.
Tha aim. To investigate the efficacy and safety of the original combined intranasal therapy consisting of mometasone furoate and dexpanthenol as the main active ingredients in experimental animals.
Materials and methods. An efficacy research was conducted on 18 Chinchilla Soviet rabbits: 3 individuals without RM (control) and 15 individuals with induced RM. The model of induced RM was confirmed by histological examination of the nasal mucosa of 3 randomly selected out of 15 animals after necropsy. The remaining 12 rabbits with RM were divided into 4 groups (n=3): untreated, as well as those with induced RM without treatment, those treated with 5% dexpanthenol, those treated with 0.05% mometasone furoate, and those receiving combination therapy with the two above drugs. RM was induced by administration of 0.1% xylometazoline for 14 days. The safety assessment experiment was conducted on 80 outbred rats (4 groups of 10 females and 10 males each: 3 groups with combined therapy at doses of 50, 200 and 800 µl, respectively, and 4 group (control) with saline) with 28-day intranasal administration. To assess the effectiveness, histological analysis (assessment of structural changes in the nasal mucosa) and photoplethysmography (assessment of the microcirculation of the nasal cavity by cold sampling) were used. To assess the safety of combination therapy, the clinical condition of animals, hematological and biochemical studies, assessment of the hemostasis system, and histological analysis of internal organs were performed.
Results. The histological examination revealed pronounced dystrophic changes in the nasal mucosa in animals with induced MR without treatment, moderate inflammation with dexpanthenol monotherapy and structural restoration in the mometasone

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

furoate monotherapy and combination therapy groups. The best efficacy was observed in the combination therapy group, in which the histological pattern fully corresponded to the structure of the nasal mucosa of healthy animals, in contrast to mometasone furoate monotherapy, where histological signs of incomplete repair were observed. It should be noted that photoplethysmography also confirmed a statistically significant improvement in microcirculation in the combination therapy group compared with the control ($p < 0.05$), approaching the indicators of healthy animals. The results of the study also proved the safety of the original intranasal combination.

Conclusion. The drug combination has demonstrated superiority over monotherapy by the individual components included in its composition, providing hydration and restoration of the nasal mucosa, as well as normalization of microcirculation in it. The photoplethysmography method has shown its effectiveness for noninvasive assessment of blood flow in the nasal mucosa. The data obtained substantiate the prospects for further study of the above-mentioned combination therapy with intranasal administration to assess the efficacy and safety of MR treatment in clinical trials.

Keywords: rhinitis medicamentosa; nasal decongestants; mometasone furoate; dexpanthenol; hyaluronic acid; photoplethysmography

Abbreviations: RM — rhinitis medicamentosa; EDTA — ethylenediaminetetraacetic acid; VAS — Visual Analogue Scale; SNOT — Sino-Nasal Outcome Test.

ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы, проблема назальной обструкции является довольно распространённой и встречается у 10–40% населения [1–3], причем, более 200 млн человек во всем мире страдают от неаллергического ринита [4].

Независимо от причины возникновения, заложенность носа существенно снижает качество жизни. Топические назальные деконгестанты (сосудосуживающие, местные противоотёчные препараты, вазоконстрикторы, симпатомиметики) показаны для лечения обструкции носа любой этиологии, что указано в национальных[1] и международных рекомендациях [5–7]. Безрецептурная доступность в аптеках, быстрое достижение эффекта улучшения носового дыхания, плохая осведомлённость пациентов о возможных последствиях нерегламентированного применения назальных деконгестантов являются причиной их «самоназначения» пациентами и бесконтрольного использования. Состояние, развивающееся на фоне бесконтрольного использования назальных деконгестантов, приводит к изменению нормального функционирования носа, что проявляется, прежде всего, затруднением носового дыхания и называется медикаментозным ринитом (МР) [8]. Данное состояние является одной из значимых причин назальной обструкции, относящихся к группе неаллергических неинфекционных ринитов [4].

При длительном воздействии сосудосуживающих средств на слизистую оболочку полости носа происходит её «ремоделирование», что проявляется тахифилаксией и синдромом «рикошета» [9]. В патогенез данного процесса вносят свой вклад угнетение продукции эндогенного норадреналина и снижение чувствительности гладкой мускулатуры сосудов полости носа к нему, что является следствием уменьшения количества рецепторов на поверхности мембран клеток сосудистой стенки по типу отрицательной обратной связи (down-regulation)[2].

Десенситизация α-адренорецепторов, развивающаяся на фоне приёма препаратов, указанных выше, сохраняется спустя длительное время после прекращения действия. Побочным эффектом бесконтрольного приёма деконгестантов также является психологическая зависимость у пациентов, что проявляется в виде тревоги, головной боли и беспокойства после отмены препаратов (абстинентный синдром) [10, 11].

В настоящее время отсутствует единая стратегия лечения МР, несмотря на хорошие результаты применения интраназальных глюкокортикостероидов, что, вероятно, связано с отсутствием стандартизированного подхода к дизайну и методам оценки проводимых исследований. Также известно, что интраназальные глюкокортикостероиды могут вызывать побочные эффекты в виде атрофических изменений слизистой оболочки полости носа, сухости, кровотечения, образование корок и перфорации перегородки носа [12].

ЦЕЛЬ. Экспериментальное обоснование эффективности и безопасности применения оригинальной комбинированной интраназальной комбинации пролонгированного действия на животных с индуцированным МР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведённая работа представляет собой поэтапное экспериментальное исследование: после обоснования с помощью анализа литературы комбинированного состава и его дальнейшей разработки, были исследованы физико-химические свойства полученной лекарственной формы и проведены доклинические исследования по оценке эффективности и безопасности разработанной комбинации на животных (Рис. 1 и 2).

Условия и продолжительность исследования

Эксперимент проведён на базе Сеченовского Университета в период с сентября 2024 по март 2025 года.

[1] Аллергический ринит. Клинические рекомендации Минздрава РФ, 2024 г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/261_2

[2] Wahid N.W.B., Shermetaro C. Rhinitis Medicamentosa. 2023 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-142-156

Животные

Эксперименты по изучению специфической активности и токсичности оригинальной лекарственной комбинации проведены на кроликах и крысах соответственно. В исследовании использовали 18 половозрелых кроликов-самцов породы «Шиншилла Советская» массой 3,2–3,5 кг и 80 аутбредных крыс обоего пола (самцы весом 200–220 г, самки — 180–200 г). Животные содержались в контролируемых условиях вивария в соответствии с Директивой ЕС 2010/63/EU, ГОСТ Р 1.2.3156-13 и внутренними регламентами учреждения. Размер выборки животных был определён в соответствии с правилом «3R», соответствует «ресурсному уравнению» по Mead, что обеспечивает получение статистически значимых результатов при минимально необходимом количестве особей в соответствии с принципами биоэтики [13]. Все манипуляции с животными осуществлялись исключительно обученным персоналом, имеющим необходимую квалификацию.

Методика и ход эксперимента

Для проведения эксперимента первоначально был обоснован состав с точки зрения научных фармакологических данных [14–16], а затем впервые разработана оригинальная комбинация для лечения МР следующего состава: мометазона фуроата — 0,05% и декспантенола — 5% в качестве основных веществ; гиалуроновой кислоты — 0,5%, гипромеллозы — 0,5%, ЭДТА — 0,025%, фосфатного буфера до pH=6,8 и воды очищенной до 100% в качестве вспомогательных веществ.

Для экспериментальной работы по оценке эффективности (Рис. 1) была отобрана группа из 3-х животных без индукции МР (далее группа «Контроль»), 15 кроликам индуцировали МР интраназальным введением 0,1% раствора ксилометазолина 2 р/сут в каждый носовой ход в объёме 200 мкл/ноздря в течение 2 нед. с помощью дозатора.

На 15 сут 3 кроликов вывели из исследования для подтверждения модели МР по результатам гистологического изучения. Полость носа с прилегающими тканями выделяли и фиксировали в 10% забуференном формалине, декальцинировали кислотой муравьиной 10%, готовили сагиттальные срезы и окрашивали гематоксилин-эозином по стандартной методике для оценки структурных изменений слизистой оболочки. Во внимание принимали структурные изменения слизистой оболочки полости носа, характерные для МР (дистрофические изменения с признаками начинающейся дегенерации клеток, очаговые участки со сниженным числом бокаловидных клеток, увеличение количества и размеров кровеносных сосудов).

После получения гистологического доказательства развития модели МР, оставшихся 12 животных делили на группы в зависимости от планируемой терапии. Была выделена группа животных из 3 особей с моделью МР, не получавшая терапию (группа «Без лечения») и 9 животных (3 группы по 3 кролика), которые получали интраназально ежедневно в течение 14 дней в объёме 200 мкл/ноздря:

- комбинированную терапию мометазона фуроатом (0,05%) и декспантенолом (5%) (основные действующие вещества), а также гиалуроновой кислотой (0,5%) и гипромеллозой в качестве вспомогательных компонентов (группа «Комбинация»);
- монотерапию мометазона фуроатом (0,05%) (группа «Мометазона фуроат»);
- монотерапию декспантенолом (5%) (группа «Декспантенол»).

По окончании 14-дневного курса терапии все животные были выведены из эксперимента путём передозировки наркоза внутримышечным введением раствора тилетамина и золазепама и раствора ксилазина. Для проведения гистологического исследования были извлечены образцы тканей носовой полости вместе с прилегающими структурами.

Количественную оценку состояния микроциркуляции в слизистой оболочке полости носа кроликов проводили с помощью метода фотоплетизмографии — неинвазивного оптического метода исследования колебаний кровенаполнения тканей по динамике изменения количества рассеянного ими оптического излучения [17]. В рамках фотоплетизмографии при помощи эндоскопического устройства и персонального компьютера осуществлялась регистрация изображений исследуемой области с последующей цифровой обработкой, результатом которой являлась фотоплетизмограмма — периодический сигнал, характеризующий колебания объёма крови исследуемой области, промодулированные сердечной деятельностью [18].

Перед фотоплетизмографическим исследованием животное вводили в наркоз внутримышечным введением раствора тилетамина и золазепама из расчёта 15 мг/кг и раствора ксилазина 1–2 мг/кг. Регистрация фотоплетизмограммы начиналась через 10 мин после наркотизации и осуществлялась с помощью зондовой оптической системы, состоящей из жесткого эндоскопа с диаметром трубки 2 мм и волоконной подсветкой, заокулярного объектива с фокусным расстоянием 50 мм и высокоскоростной цифровой цветной камеры (The Imaging Source, Германия). Животное размещали лежа на левом боку в стабильной позе. Эндоскоп вводился в правую ноздрю до касания слизистой оболочки

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

с незначительным нажимом. Оптические системы эндоскопа и заокулярного объектива совместно формировали изображение исследуемого участка слизистой оболочки полости носа на приёмнике излучения камеры. Запись изображений осуществлялась с частотой временной дискретизации 60 кадров/сек. Зеленый канал зарегистрированных изображений далее подвергался обработке в среде «MATLAB» с помощью оригинального алгоритма, включающего этапы усреднения интенсивности пикселей в пределах исследуемой области, нормирование среднего значения и фильтрацию шумовых компонент в диапазоне частот, соответствующих сердечной деятельности кроликов (1–10 Гц) [19]. Полученный сигнал представлял собой фотоплетизмограмму.

Анализ изменений в тканях на модели МР и последующего лечения проводился по реакции микроциркуляции на провокационное воздействие холодом. Измерения проводились на 15 на 29 сут от начала эксперимента после лечения в соответствии с дизайном. Три серии изображений для расчёта фотоплетизмограммы регистрировались до и после смачивания исследуемой области физиологическим раствором при температуре 4±1°C. Физиологический раствор вводили с помощью шприца при зафиксированном относительно исследуемой области дистальном конце эндоскопа, измерение проводили через 5 мин после воздействия, что является стандартом для провокационных тестов [20].

Для исследования безопасности, согласно ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и Решению Совета ЕЭК № 81 от 19.05.2022 года, проводилось повторное 28-дневное интраназальное введение оригинальной комбинации половозрелым аутбредным крысам обоего пола. При этом исследуемую лекарственную комбинацию вводили в объёмах 50, 200 и 800 мкл, а в контрольной группе применяли физиологический раствор (800 мкл). Ежедневно проводился осмотр животных с оценкой их общего состояния, поведения, вегетативных реакций, внешнего вида. По окончании курсового введения лекарственной комбинации проводились исследования показателей гемостаза, а также гематологический и биохимический анализы и некропсия с последующим гистологическим исследованием внутренних органов.

Этическая экспертиза

Для проведения экспериментальной работы получено одобрение Локального этического комитета федерального государственного автономного образовательного учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), протокол № 17-24 от 04.07.2024 г.

Статистическая обработка

Для количественной оценки рассчитывалось отношение амплитуды фотоплетизмограммы до и после провокационного теста (метрика R), по 3 значения для каждого животного. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета MATLAB Statistics and Machine Learning Toolbox, значимость различий метрики R между группами животных оценивалась по порогу p <0,05.

В экспериментальной части по оценки безопасности комбинации для всех количественных параметров вычисляли групповое среднее арифметическое и стандартное отклонение (M±SD). Критерий Краскела-Уоллиса использовали в качестве непараметрического.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гистологическое исследование

В контрольной группе животных без какого-либо вмешательства слизистая оболочка полости носа характеризовалась наличием однослойного многорядного реснитчатого эпителия, включающего реснитчатые и нереснитчатые столбчатые клетки, бокаловидные и базальные клетки, а также богатой васкуляризацией собственной пластинки с серозными железами (Рис. 3).

При МР наблюдаются выраженные патологические изменения слизистой оболочки носовой полости, проявляющиеся дистрофическими изменениями в эпителии с признаками начальной дегенерации и значительным отторжением эпителиальных клеток. В очаговых участках с уменьшенным количеством бокаловидных клеток отмечается значительное повышение нейтральных муцинов при снижении кислых, а сосудистый компонент характеризуется умеренным увеличением числа и размера кровеносных сосудов. Аналогичные реактивные изменения наблюдаются и в группе «Без лечения» (Рис. 4).

Во всех образцах группы «Декспантенол» выявлены признаки реактивных изменений слизистой оболочки носовой полости умеренной степени выраженности — минимальные дистрофические изменения эпителия без выраженного отторжения и умеренное увеличение числа и размера кровеносных сосудов (Рис. 5).

Гистологическая картина слизистой оболочки носовой полости у животных групп «Мометазона фуроат» (Рис. 6) и «Комбинация» (Рис. 7) соответствовала гистологическому строению микропрепаратов группы «Контроль» — вариант нормы для данного вида, пола и возраста животных.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-142-156

Таким образом, при сравнительном морфологическом анализе слизистой оболочки носовой полости в группах «Мометазона фуроат» и «Комбинация» выявлена очевидная положительная динамика в виде нивелирования реактивных изменений после острого повреждения по сравнению с группой «Без лечения». Следует отметить, что полученные результаты в группе «Комбинация» отличались значительно меньшей десквамацией эпителия, лучшей нормализацией кровоснабжения и более низкой степенью воспаления лучше, чем в группе «Мометазона фуроат».

Характеристика эпителия слизистой оболочки полости носа в исследуемых группах представлена в таблице 1.

Для формирования таблицы 1 была использована адаптированная шкала оценки морфологических изменений слизистой полости носа, основанная на общеизвестной методике, включающей балльную оценку эпителиальной целостности, сосудистой реакции и воспалительного инфильтрата с переводом в интегральный индекс повреждений [21, 22]. В результате комбинированная терапия мометазона фуроатом и декспантенолом обеспечивала полное восстановление архитектуры слизистой (интегральный балл 5, что соответствует норме), тогда как монотерапия мометазона фуроатом показывала лишь частичную репарацию (4 балла), монотерапия декспантенолом — умеренное восстановление (2 балла). Отсутствие лечения приводило к тяжёлым дистрофическим изменениям (3 балла). Эти данные подтверждают, что комбинированная терапия демонстрирует лучший репаративный эффект по сравнению с монотерапией отдельными компонентами, входящими в состав комбинации, или отсутствием лечения, отражая синергизм их противовоспалительных и регенеративных свойств.

Фотоплетизмография

Результаты анализа и статистическая обработка данных фотоплетизмографического исследования представлены на диаграмме размаха (Рис. 8) и в сводной таблице 2.

Статистически значимые различия метрики (R) между группой «Декспантенол» и группами «Контроль» и «Без лечения» могут быть обусловлены умеренным восстановлением микроциркуляции у животных, получавших монотерапию декспантенолом. Несмотря на регенеративные свойства у декспантенола, отсутствие у него противовоспалительного компонента, вероятно, ограничило полноценное восстановление тканей, что отразилось в промежуточных значениях (Me=1,35), не достигающих уровня здоровых животных.

В группе «Мометазона фуроат» отсутствие достоверных различий как с группой без лечения («Без лечения»), так и с группой «Контроль», может быть обусловлена значительным разбросом значений (от 0,42 до 2,46), что свидетельствует о неоднородной реакции микроциркуляции у отдельных особей. Этот фактор, визуализированный на диаграмме размаха (см. Рис. 8), указывает на то, что монотерапия мометазона фуроатом, несмотря на противовоспалительный эффект, не обеспечивает стабильного восстановления кровотока, что, вероятно, вызвано локальной вазоконстрикцией или индивидуальной вариацией чувствительности к глюкокортикостероидам.

Напротив, группа «Комбинация» продемонстрировала достоверное отличие от группы «Без лечения» (p <0,05) и отсутствие различий с группой «Контроль», что подтверждает наиболее полное восстановление микроциркуляции до физиологической нормы. Снижение разброса значений (от 0,84 до 1,38) по сравнению с группой «Мометазона фуроат» указывает на синергический эффект комбинации: мометазона фуроат купирует воспаление, а декспантенол и гиалуроновая кислота предупреждают развитие его побочных эффектов, обеспечивая стабильную регенерацию тканей.

Полученные в ходе исследования данные демонстрируют возможность применения метода фотоплетизмографии для объективной оценки состояния слизистой оболочки полости носа при использовании различных методов лечения МР. Однако следует отметить, что установление конкретных количественных порогов требует подтверждения на большей выборке.

В исследовании по оценке безопасности ежедневное 28-дневное интраназальное введение комбинированного препарата в дозах 50, 200 и 800 мкл не оказало какого-либо влияния на общее состояние, поведение, вегетативные реакции, состояние шерстного покрова, глаз и слизистых оболочек у крыс. Анализы массы тела (прирост массы тела с достоверностью p=0,239), системы гемостаза (протромбиновое время [ПТВ]=22,6±1,1 с в контрольной группе и 22,9±1,4 с в группе 800 мкл комбинированного раствора, p=0,199), гематологических (уровень лимфоцитов от 61,2 до 78,5 % при норме 57,0–91,0 %) и биохимических показателей не выявили статистически значимых изменений во всех 3-х группах по сравнению с контрольной, что свидетельствует об отсутствии неблагоприятного / токсического эффекта. Проведённое гистологическое исследование внутренних органов (после некропсии) также не установило патологических изменений, подтвердив отсутствие цитотоксического и местнораздражающего действия оригинальной лекарственной комбинации, что доказывает ее безопасность при интраназальном введении.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

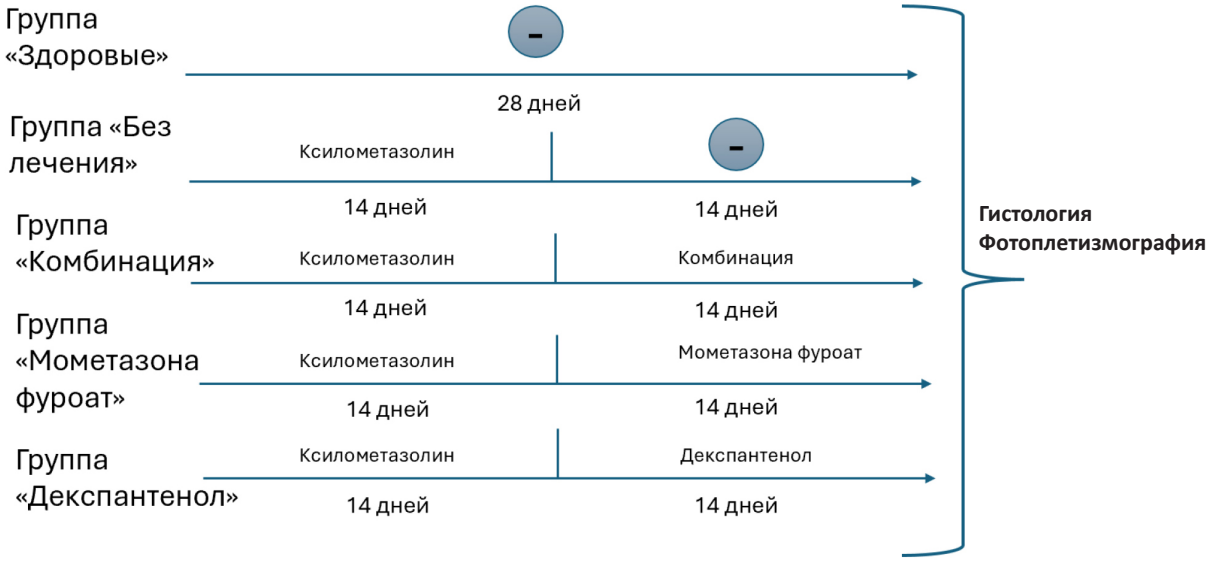


Рисунок 1 – Дизайн экспериментальной части по оценке эффективности.

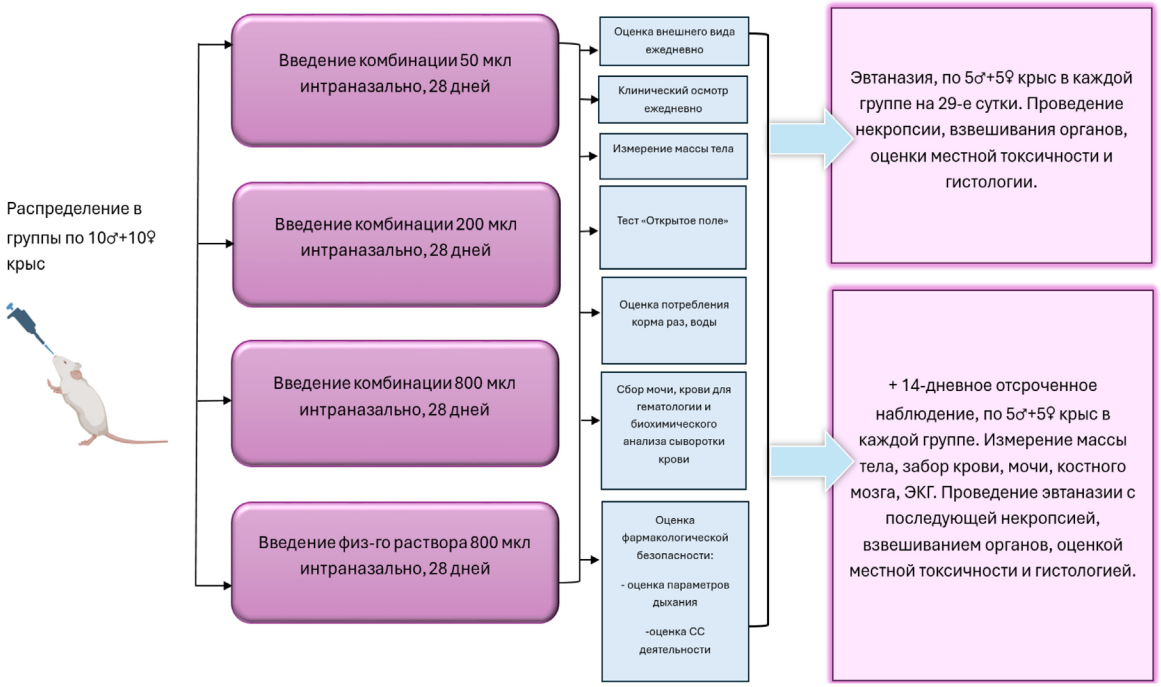
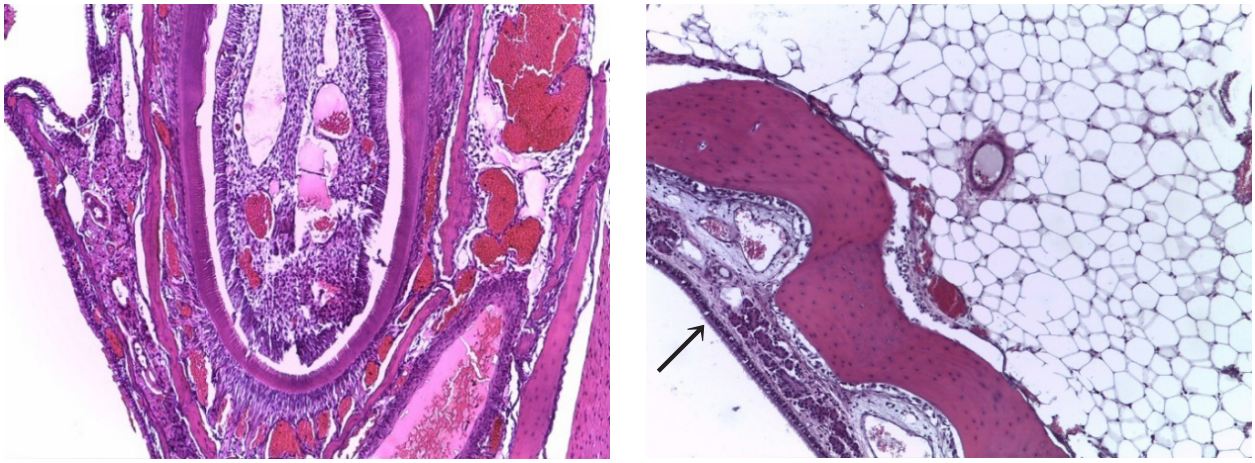


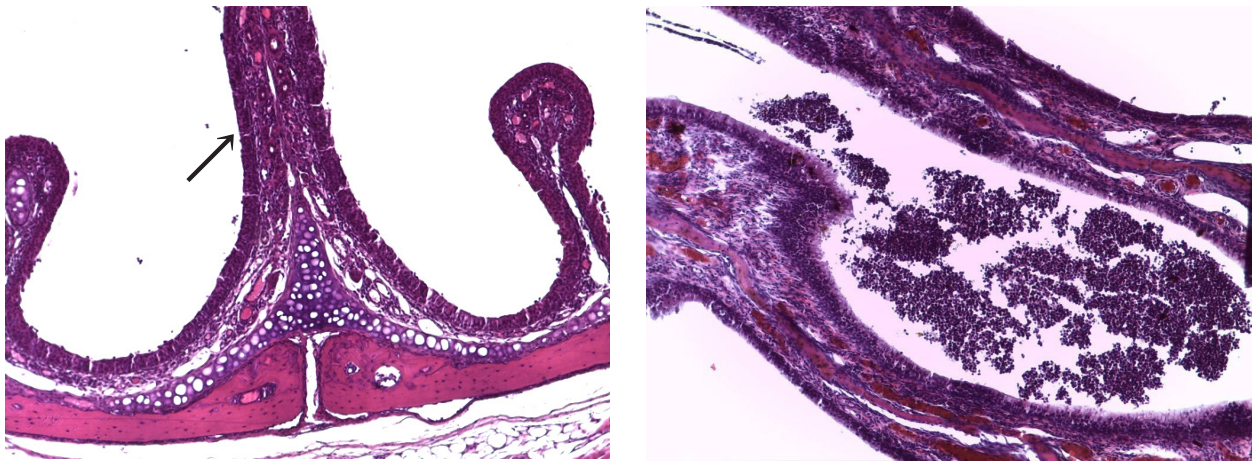
Рисунок 2 – Дизайн экспериментальной части по оценке безопасности.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-142-156



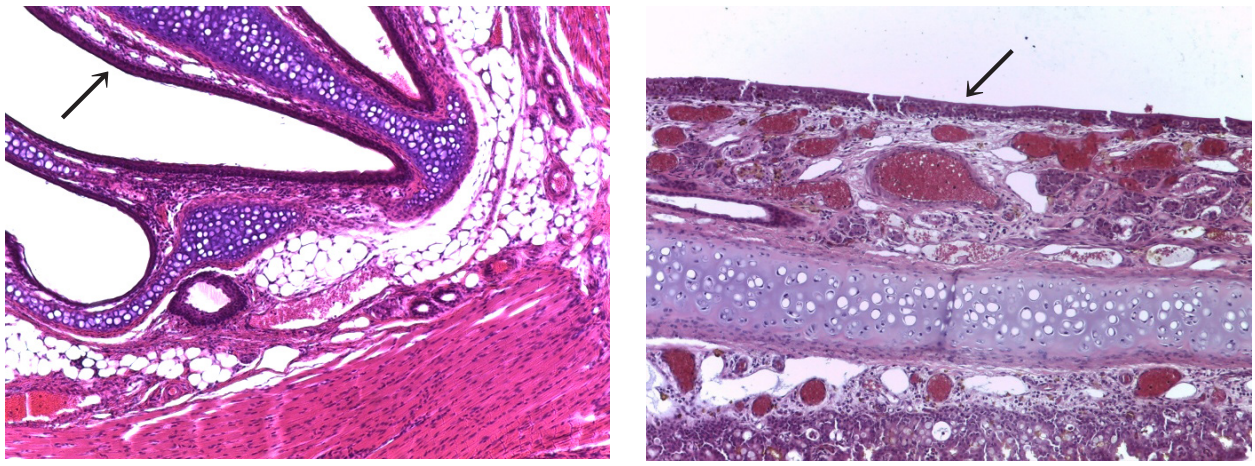
А Б

Рисунок 3 – Микропрепарат носовой полости. Группа «Контроль».
Примечание: А — фронтальный срез, Б — сагиттальный срез. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200; стрелкой указан эпителий.



А Б

Рисунок 4 – Микропрепарат носовой полости. Группа «Без лечения».
Примечание: А — фронтальный срез, Б — сагиттальный срез. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200; стрелкой указан эпителий.

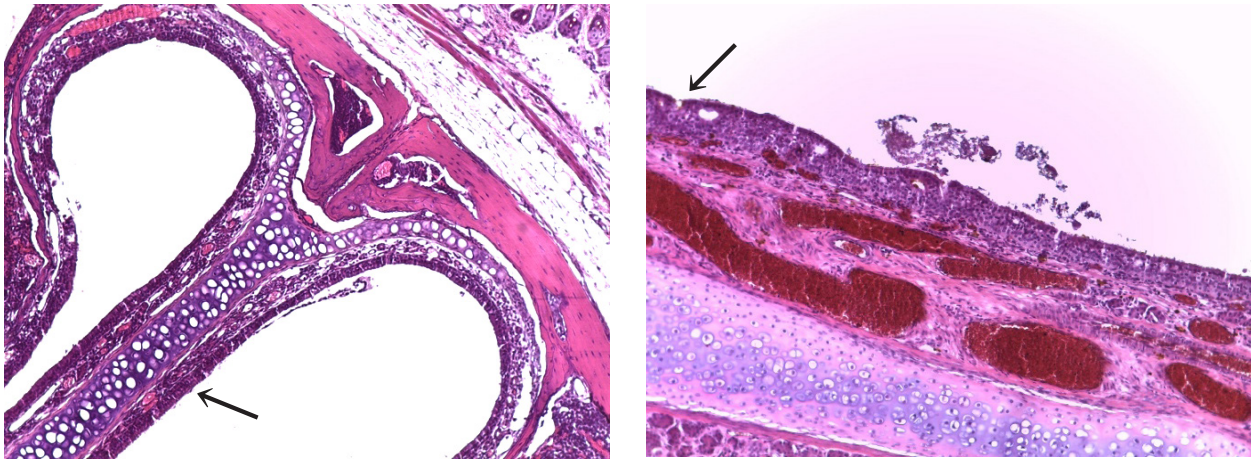


А Б

Рисунок 5 – Микропрепарат носовой полости. Группа «Декспантенол».
Примечание: А — фронтальный срез, Б — сагиттальный срез. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200; стрелкой указан эпителий.

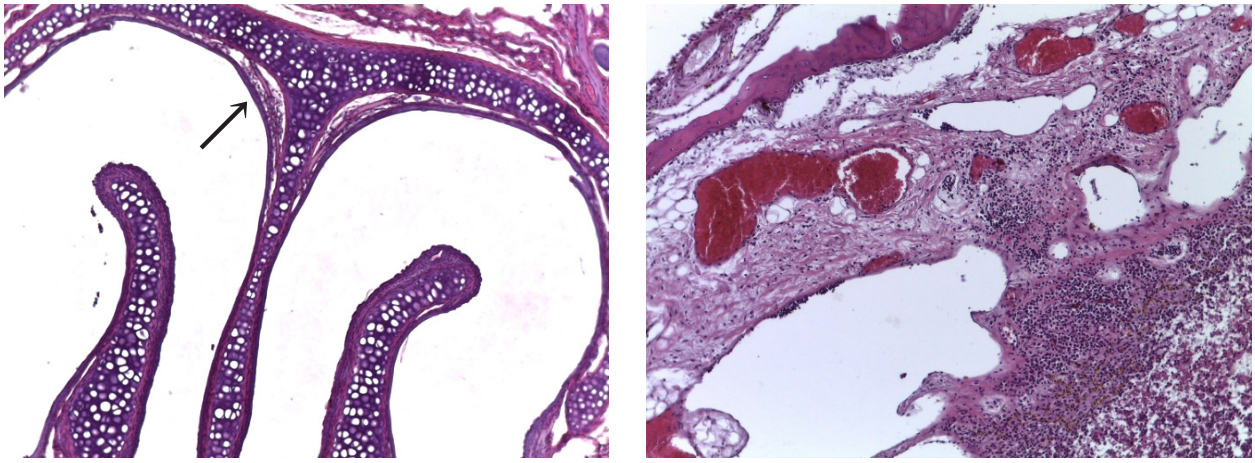
ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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



А Б

Рисунок 6 – Микропрепарат носовой полости. Группа «Мометазона фуроат».
Примечание: А — фронтальный срез, Б — сагиттальный срез. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200; стрелкой указан эпителий.



А Б

Рисунок 7 – Микропрепарат носовой полости. Группа «Комбинация».
Примечание: А — фронтальный срез, Б — сагиттальный срез. Окраска: гематоксилин и эозин, увелич. ×200; стрелкой указан эпителий.

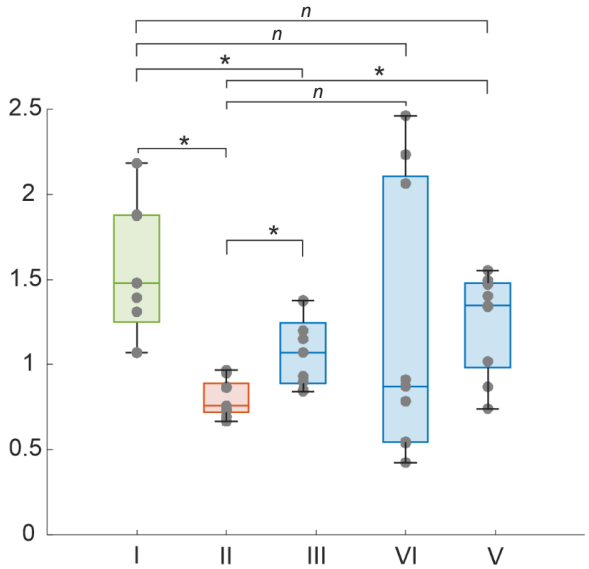


Рисунок 8 – Диаграмма размаха отношения амплитуд фотоплетизмограммы до и после провокационного воздействия R.
Примечание: I — «Конроль», II — «Без лечения», III — «Декспантенол», IV — «Мометазона фуроат», V — «Комбинация».
* различия значимы при p <0,05. Серыми точками отмечены значения отношения амплитуд фотоплетизмограммы до и после провокационного воздействия для каждой серии.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-142-156

Таблица 1 – Качественная оценка эпителия слизистой оболочки полости носа по результатам гистологии

Сроки	Группа	Десквамация эпителия	Васкуляризация	Степень воспаления	Бальная оценка
Исходно	Контроль	Отсутствует	Умеренная	Отсутствует	5 (норма)
14 дней индукция МР	Без лечения	Сильная	Гипервыраженная	Сильная	3 (умеренные нарушения)
14 дней индукция МР+ 14 дней лечения	Декспантенол	Умеренная	Сильная	Умеренная	2 (тяжелые нарушения)
	Мометазона фуроат	Слабая	Слабая	Минимальная	4 (незначительные отклонения)
	Комбинация	Минимальная	Слабая	Минимальная	5 (норма)

Примечание: МР — медикаментозный ринит.

Таблица 2 – Значения отношений амплитуд фотоплетизмограммы до и после провокационного воздействия в исследуемых группах

Группа	Отношение амплитуд фотоплетизмограммы до и после провокационного воздействия				
	Me	Min	Max	Граница доверительного интервала (95%)	
				Нижняя	Верхняя
«Контроль»	1,48	1,07	2,18	1,25	1,88
«Без лечения»	0,76	0,67	0,97	0,72	0,89
«Декспантенол»	1,35	0,74	1,55	0,98	1,48
«Мометазона фуроат»	0,87	0,42	2,46	0,55	2,11
«Комбинация»	1,07	0,84	1,38	0,89	1,24

ОБСУЖДЕНИЕ

В мире отсутствует единое мнение относительно тактики лечения МР. Поиск по базам данных PubMed (MEDLINE), Cochrane Library, ClinicalTrials.gov в период с 1990 по 2024 гг. выявил только 7 проспективных сравнительных исследований по способам консервативного лечения МР, которые все посвящены применению топических интраназальных глюкокортикостероидов, действие которых направлено на торможение высвобождения медиаторов воспаления. Анализ литературы показал, что для лечения МР применяют флутиказон, будесонид и дексаметазон [23–25]. По данным опросников (SNOT, ВАШ), передней активной риноманометрии, оценки мукоцилиарного клиренса сахариновым тестом эти препараты демонстрируют высокую эффективность по сравнению с контрольной группой [26–28]. Однако в исследовании M. Bende и соавт. отмечено, что уже спустя полгода после лечения будесонидом — 28% пациентов вернулись на сосудосуживающие интраназальные капли [29].

При создании назальных систем доставки необходимо учитывать время контакта лекарственного средства со слизистой оболочкой (время экспозиции), что является важным фактором, влияющим на всасывание лекарственных веществ и пролонгирование эффекта. Подавляющее количество существующих в настоящий момент лекарственных средств элиминируются со слизистой оболочки полости носа довольно быстро посредством мукоцилиарного клиренса, тем самым, ограничивая время адгезии и возможность достижения максимального терапевтического эффекта [30–32].

Одним из методов преодоления быстрой элиминации со слизистой оболочки полости носа являются новые технологические решения, а именно — системы доставки лекарственных средств на основе мукоадгезии, которые позволяют добиться длительного, контролируемого удержания препарата в месте нанесения. В качестве мукоадгезивов, как правило, используют производные целлюлозы [33]. Альтернативный способ удержания в месте нанесения — это повышение вязкости с помощью специальных вспомогательных веществ, например, таких как гиалуроновая кислота.

Оба указанных выше решения позволят добиться пролонгированного эффекта, низкой токсичности, хорошей мукоадгезии, высокой биосовместимости, индифферентности, большого диапазона вязкостей, отсутствия раздражающего действия и способности к биодеградации.

Гипромеллоза является одним из наиболее часто используемых в медицинской практике производных целлюлозы [33]. При нанесении на кожу или слизистые оболочки гипромеллоза связывает и задерживает воду, образует плёнки и увлажняет поверхность в месте нанесения. Исследования показали, что размер капель 0,5 % раствора в виде спрея составляет 20–40 мкм, что приемлемо для назального введения, а высокая способность

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

к адгезии в принципе может свидетельствовать о хорошей мукоадгезии [34]. Кроме того, гипромеллоза продемонстрировала высокую эффективность не только как вспомогательное вещество в исследуемой комбинации, но и, вероятно, как самостоятельный лекарственный компонент (искусственная слеза), который применяется при синдроме сухого глаза [35].

Гиалуроновая кислота является природным полимером и средством доставки лекарственных веществ в ткани клеток–мишеней. Она обладает увлажняющими свойствами и необходимой вязкостью, что способствует созданию защитной плёнки в полости носа за счёт высокой способности удержания влаги [36, 37]. Таким образом, гиалуроновая кислота обеспечивает равномерное длительное увлажнение слизистой оболочки полости носа.

По проблеме фармакотерапии МР найдено всего 2 работы по влиянию мометазона на данную патологию в эксперименте на животных моделях. В исследовании A. Tas и соавт. (2005) применяли назальный спрей мометазона фуроата в течение 14 дней у морских свинок. Гистологические результаты показали уменьшение отёка, увеличение толщины эпителия, количества бокаловидных клеток и содержания гликогена в строме, что свидетельствует о снижении количества фагоцитов [38]. Похожая работа Y.N. Wang и соавт. (2018) на аналогичной животной модели МР продемонстрировала восстановление слизистой оболочки носа после 2-х нед. лечения спреем мометазона фуроата [39].

Преимущества приёма мометазона фуроата в сравнении с другими интраназальными глюкостикостероидами отмечены и при лечении аллергического ринита. Это объясняется его высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам, а также более высокой липофильностью по сравнению с другими препаратами, что обусловливает лучшее проникновение в ткани носа и околоносовые пазухи [40], что, в свою очередь, может быть перспективным и для фармакотерапии МР.

В работе E. Minshall и соавт. показано, что длительное применение мометазона фуроата не вызывало формирования в слизистой оболочке деструктивных процессов, а, наоборот, способствовало восстановлению целостности эпителиального покрова полости носа, а также редукции клеточных инфильтратов [41].

Несмотря на указанные выше преимущества мометазона фуроата в сравнении с другими интраназальными глюкокортикостероидами, следует отметить побочные эффекты его топического применения, такие как: носовое кровотечение, сухость, атрофические изменения слизистой оболочки [42]. Однако частота носовых кровотечений при применении мометазона фуроата (5–8%) гораздо ниже, чем при использовании других интраназальных глюкокостикостероидов (до 15%)[3].

Помимо эффектов, которые уже описаны выше в отношении слизистой оболочки полости носа при лечении МР, особо важным является необходимость ее увлажнения, что можно добиться использованием декспантенола и вспомогательных веществ (гиалуроновой кислоты, гипромеллозы).

Декспантенол предотвращает негативные проявления интраназальных глюкокортикостероидов за счёт стимуляции регенерации эпителия и защиты слизистой от цилиотоксического действия деконгестантов [43]. Его способность восстанавливать барьерную функцию слизистой оболочки полости носа дополняется увлажняющими свойствами гиалуроновой кислоты, которая, в свою очередь, не только улучшает мукоцилиарный клиренс, но и участвует в репаративных процессах, что является ее положительной стороной в сравнении с синтетическими полимерами, например, карбомером [44–46]. Гипромеллоза, выступая в качестве мукоадгезивного агента, продлевает контакт активных компонентов со слизистой оболочкой, обеспечивая, тем самым, пролонгированный терапевтический эффект. Однако следует отметить, что требуется тщательный подбор ее концентрации в целях избегания дискомфорта при применении [47, 48].

Дополняющий и усиливающий друг друга эффекты компонентов, входящих в комбинацию, позволяют достичь более выраженных результатов по сравнению с монотерапией. Так, в группе «Комбинация» гистологический анализ выявил наилучшее восстановление структуры слизистой оболочки полости носа, тогда как при изолированном использовании мометазона фуроата сохранялись, хоть и минимальные, но признаки дистрофии. Это еще раз подтверждает, что декспантенол и гиалуроновая кислота предотвращают негативное влияние глюкокортикостероидов на трофику тканей. Однако комбинация не лишена возможных рисков: избыток гиалуроновой кислоты, в свою очередь, может снижать биодоступность мометазона фуроата, а отсутствие данных по длительному применению требует осторожности в оценке кумулятивных эффектов.

Среди существующих аналогов препараты на основе гиалуроновой кислоты или декспантенола применяются преимущественно для увлажнения, но не обладают противовоспалительным действием. Ранее изученные комбинации, включающие гиалуроновую кислоту с мометазона фуроатом [49, 50], не включали декспантенол,

[3] Drugs.com. Mometasone Side Effects. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.drugs.com/sfx/mometasone-side-effects.html

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-142-156

что ограничивало их регенеративный потенциал. Таким образом, предлагаемая формула интраназальной комбинации является, по сути, не просто оригинальной, но и уникальной, объединяя противовоспалительный, увлажняющий, репаративный и мукоадгезивный эффекты.

Несмотря на относительно небольшую выборку, проведённое доклиническое исследование терапии МР оригинальной интраназальной комбинацией выявило статистически значимое улучшение показателей фотоплетизмографии, свидетельствующее о восстановлении микроциркуляции, а также продемонстрировало нормализацию структуры слизистой оболочки полости носа по данным гистологического исследования при высоком уровне безопасности, что позволяет рекомендовать ее для дальнейшего изучения.

Ограничения исследования

Ограничения исследования включают относительно небольшую выборку животных. Рекомендуются дальнейшие исследования с расширенным дизайном, увеличенной продолжительностью и дополнительными методами оценки безопасности для более полного анализа потенциальных эффектов впервые разработанной оригинальной лекарственной комбинации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование оригинальной интраназальной комбинации для лечения МР является новым, перспективным направлением в фармакотерапии данного заболевания. Выбор основных и вспомогательных компонентов обусловлен их доказанными противовоспалительными, регенеративными и увлажняющими свойствами. Дальнейшее изучение и, возможно, потенциальное внедрение в клиническую практику позволит улучшить контроль над течением заболевания и минимизировать негативное влияние назальных деконгестантов на состояние не только слизистой оболочки полости носа, но и на качество жизни пациентов в целом. Апробация неинвазивного количественного метода на основе фотоплетизмографии для анализа кровотока в слизистой оболочке полости носа при моделировании МР и его последующего лечения продемонстрировала возможность применения этого метода как в исследовательских задачах, так и в клинической практике.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа в части разработки и применения аппаратно-программных средств для проведения фотоплетизмографического исследования выполнена в рамках Государственного задания ФГБУН НТЦ УП РАН (FFNS-2025-0008). Результаты работы получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования ФГБУН НТЦ УП РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.А. Смолярчук — разработка концепции, научное руководство, написание рукописи – рецензирование и редактирование; Си Янг — проведение исследования, разработка методологии, визуализация, написание черновика рукописи, написание рукописи (рецензирование и редактирование); В.М. Свистушкин — разработка концепции, научное руководство, написание рукописи – рецензирование и редактирование; К.В. Еремеева — научное руководство, разработка методологии, написание рукописи (рецензирование и редактирование); Ж.М. Козлова — разработка методологии, написание рукописи (рецензирование и редактирование); Д.А. Кудлай — разработка методологии, написание рукописи (рецензирование и редактирование); А.С Мачихин — разработка методологии, написание рукописи (рецензирование и редактирование); А.В. Гурылева — проведение исследования, разработка методологии, визуализация, написание черновика рукописи, написание рукописи (рецензирование и редактирование); Д.А. Деревесникова — проведение исследования, визуализация, написание черновика рукописи; А.А. Недорубов — проведение исследования, разработка методологии, написание рукописи (рецензирование и редактирование). 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. Valero A., Navarro A.M., Del Cuvillo A., Alobid I., Benito J.R., Colás C., de Los Santos G., Fernández Liesa R., García-Lliberós A., González-Pérez R., Izquierdo-Domínguez A., Jurado-Ramos A., Lluch-Bernal M.M., Montserrat Gili J.R., Mullol J., Puiggròs Casas A., Sánchez-Hernández M.C., Vega F., Villacampa J.M., Armengot-Carceller M., Dordal M.T. SEAIC Rhinoconjunctivitis Committee & SEORL Rhinology, Allergy, and Skull Base Committee. SEAIC Rhinoconjunctivitis Committee & SEORL Rhinology, Allergy, and Skull Base Committee. Position paper on nasal obstruction: evaluation and treatment // J Investig

Allergol Clin Immunol. – 2018. – Vol. 28, No. 2. – P. 67–90. DOI: 10.18176/jiaci.0232

2. Savouré M., Bousquet J., Jaakkola J.J.K., Jaakkola M.S., Jacquemin B., Nadif R. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: A review of definitions and temporal evolution // Clin Transl Allergy. – 2022. – Vol. 12, No. 3. – P. e12130. DOI: 10.1002/clt2.12130
3. Whyte A., Boeddinghaus R. Imaging of adult nasal obstruction // Clin Radiol. – 2020. – Vol. 75, No. 9. – P. 688–704. DOI: 10.1016/j.crad.2019.07.027
4. Dykewicz M.S., Wallace D.V., Amrol D.J., et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update // J Allergy Clin Immunol. – 2020. – Vol. 146, No. 4. – P. 721–767. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.07.007
5. Russo E., Giombi F., Paoletti G., Heffler E., Canonica G.W., Pirola F., Mercante G., Spriano G., Malvezzi L., Keber E., Sgcp, Giua C. Use, Abuse, and Misuse of Nasal Medications: Real-Life Survey on Community Pharmacist's Perceptions // J Pers Med. – 2023. – Vol. 13, No. 4. – P. 579. DOI: 10.3390/jpm13040579
6. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 // Rhinology. – 2020. – Vol. 58, Suppl. S29. – P. 1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600
7. Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., Agache I., Akdis C., Bachert C., Bousquet J., Demoly P., Gevaert P., Hox V., Hupin C., Kalogjera L., Manole F., Mösges R., Mullol J., Muluk N.B., Muraro A., Papadopoulos N., Pawankar R., Rondon C., Rundenko M., Seys S.F., Toskala E., Van Gerven L., Zhang L., Zhang N., Fokkens W.J. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // Allergy. – 2017. – Vol. 72, No. 11. – P. 1657–1665. DOI: 10.1111/all.13200
8. Fowler J., Chin C.J., Massoud E. Rhinitis medicamentosa: a nationwide survey of Canadian otolaryngologists // J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2019. – Vol. 48, No. 1. – P. 70. DOI: 10.1186/s40463-019-0392-1
9. Baldwin R.L. Rhinitis medicamentosa (an approach to treatment) // J Med Assoc State Ala. – 1975. – Vol. 47, No. 2. – P. 33–35.
10. Loewen A.H., Hudon M.E., Hill M.D. Thunderclap headache and reversible segmental cerebral vasoconstriction associated with use of oxymetazoline nasal spray // CMAJ. – 2004. – Vol. 171, No. 6. – P. 593–594. DOI: 10.1503/cmaj.1040631
11. Di Lorenzo C., Coppola G., La Salvia V., Pierelli F. Nasal decongestant and chronic headache: a case of naphazoline overuse headache? // F1000Res. – 2013. – Vol. 2. – P. 237. DOI: 10.12688/f1000research.2-237.v1
12. Rollema C., van Roon E.N., Ekhart C., van Hunsel F.P.A.M., de Vries T.W. Adverse Drug Reactions of Intranasal Corticosteroids in the Netherlands: An Analysis from the Netherlands Pharmacovigilance Center // Drugs Real World Outcomes. – 2022. – Vol. 9, No. 3. – P. 321–331. DOI: 10.1007/s40801-022-00301-x
13. Исламов Р.А. Методология эксперимента с использованием лабораторных животных // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2016. – № 1. – С. 522–525. EDN: YKOMVD
14. Altuntaş E., Yener G., Doğan R., Aksoy F., Şerif Aydın M., Karataş E. Effects of a Thermosensitive In Situ Gel Containing Mometasone Furoate on a Rat Allergic Rhinitis Model // Am J Rhinol Allergy. – 2018. – Vol. 32, No. 3. – P. 132–138. DOI: 10.1177/1945892418764951
15. Thieme U., Müller K., Bergmann C., Bock B., Wurzer-Materna N., Shahab T., Zeman F., Eberhardt Y., Huppertz G., Koller M., Meiser P. Randomised trial on performance, safety and clinical benefit of hyaluronic acid, hyaluronic acid plus dexpanthenol and isotonic saline nasal sprays in patients suffering from dry nose symptoms // Auris Nasus Larynx. – 2020. – Vol. 47, No. 3. – P. 425–434. DOI: 10.1016/j.anl.2020.01.008
16. Passali D., Spinosi M.C., Crisanti A., Bellussi L.M. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review // Multidiscip Respir Med. – 2016. – Vol. 11. – P. 18. DOI: 10.1186/s40248-016-0054-3
17. Finlayson L., Barnard I.R.M., McMillan L., Ibbotson S.H., Brown C.T.A., Eadie E., Wood K. Depth Penetration of Light into Skin as a Function of Wavelength from 200 to 1000 nm // Photochem Photobiol. – 2022. – Vol. 98, No. 4. – P. 974–981. DOI: 10.1111/php.13550
18. Kamshilin A.A., Nippolainen E., Sidorov I.S., Vasilev P.V., Erofeev N.P., Podolian N.P., Romashko R.V. A new look at the essence of the imaging photoplethysmography // Sci Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 10494. DOI: 10.1038/srep10494
19. Guryleva A., Machikhin A., Orlova E., Kulikova E., Volkov M., Gabrielian G., Smirnova L., Sekacheva M., Olisova O., Rudenko E., Lobanova O., Smolyannikova V., Demura T. Photoplethysmography-Based Angiography of Skin Tumors in Arbitrary Areas of Human Body // J Biophotonics. – 2024. – P. e202400242. DOI: 10.1002/jbio.202400242
20. Volkov M.V., Machikhin A.S., Lovchikova E.D., Khokhlov D.D., Balandin I.A., Potemkin A.V., Galanova V.S., Danilycheva I.V., Dorofeeva I.V. Study of The Cold Test Effect on Microcirculation by Video Capillaroscopy // Scientific Visualization. – 2021. – Vol. 13, No. 3. – P. 58–65. DOI: 10.26583/sv.13.3.06
21. Klopfleisch R. Multiparametric and semiquantitative scoring systems for the evaluation of mouse model histopathology--a systematic review. // BMC Vet Res. – 2013. – Vol. 9. – P. 123. DOI: 10.1186/1746-6148-9-123
22. Elwany S.S., Stephanos W.M. Rhinitis medicamentosa. An experimental histopathological and histochemical study // ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. – 1983. – Vol. 45, No. 4. – P. 187–194. DOI: 10.1159/000275642
23. Zucker S.M., Barton B.M., McCoul E.D. Management of Rhinitis Medicamentosa: A Systematic Review // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2019. – Vol. 160, No. 3. – P. 429–438. DOI: 10.1177/0194599818807891
24. Graf P.M., Hallén H. Changes in nasal reactivity in patients with rhinitis medicamentosa after treatment with fluticasone propionate and placebo nasal spray // ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. – 1998. – Vol. 60, No. 6. – P. 334–338. DOI: 10.1159/000027620
25. Graf P.M., Hallén H. One year follow-up of patients with rhinitis medicamentosa after vasoconstrictor withdrawal // Am J Rhinol. – 1997. – Vol. 11, No. 1. – P. 67–72. DOI: 10.2500/105065897781446865
26. Hallén H., Enerdal J., Graf P. Fluticasone propionate nasal spray is more effective and has a faster onset of action than placebo in treatment of rhinitis medicamentosa // Clin Exp Allergy. – 1997. – Vol. 27, No. 5. – P. 552–558.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-142-156

27. Wang J.Q., Bu G.X. Studies of rhinitis medicamentosa // Chin Med (Engl). – 1991. – Vol. 104. – P. 60–63.
28. Ferguson B.J., Paramaesvaran S., Rubinstein E. A study of the effect of nasal steroid sprays in perennial allergic rhinitis patients with rhinitis medicamentosa // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2001. – Vol. 125, No. 3. – P. 253–260. DOI: 10.1067/mhn.2001.117717
29. Bende M. Treatment of rhinitis medicamentosa // Am J Rhinol. – 1996. – Vol. 10. –P. 323–325.
30. Falcone J.A., Salameh T.S., Yi X., Cordy B.J., Mortell W.G., Kabanov A.V., Banks W.A. Intranasal administration as a route for drug delivery to the brain: evidence for a unique pathway for albumin // J Pharmacol Exp Ther. – 2014. – Vol. 351, No. 1. – P. 54–60. DOI: 10.1124/jpet.114.216705
31. Kathuria A., Shamloo K., Jhanji V., Sharma A. Categorization of Marketed Arti ficial Tear Formulations Based on Their Ingredients: A Rational Approach for Their Use // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10, No. 6. – P. 1289. DOI: 10.3390/ jcm10061289
32. Inoue D., Tanaka A., Kimura S., Kiriyama A., Katsumi H., Yamamoto A., Ogawara KI., Kimura T., Higaki K., Yutani R., Sakane T., Furubayashi T. The relationship between in vivo nasal drug clearance and in vitro nasal mucociliary clearance: Application to the prediction of nasal drug absorption // Eur J Pharm Sci. – 2018. – Vol. 117:21–26. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.01.032
33. Mašková E., Kubová K., Raimi-Abraham BT., Vllasaliu D., Vohlídalová E., Turánek J., Mašek J. Hypromellose – A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery // J Control Release. – 2020. – Vol. 324. – P. 695–727. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.05.045
34. Prasada Rao M.R., Mogadati P., Arutla S., Senthi M. Development and Validation of Robust Analytical Method to Determine Droplets Size Distribution of Nasal Spray Using Laser Diffraction Technique // Pharm Anal Acta. – 2019. – Vol. 10, No. 3. – P. 611. DOI: 10.35248/2153-2435.19.10.611
35. Gagliano C., Zeppieri M., Longo A., Rubegni G., Amato R., Foti R., Cappellani F., Cocuzza M., Visalli F., Cannizzaro L., Avitabile A., Gagliano G., Lapenna L., D'Esposito F. Efficacy and Safety of Artificial Tears Containing Lipidure and Hypromellose for the Treatment of Moderate Dry Eye Disease in Contact Lens Wearers // Medicina (Kaunas). – 2024. – Vol. 60, No. 2. – P. 287. DOI: 10.3390/medicina60020287
36. Thieme U., Müller K., Bergmann C., Bock B., Wurzer-Materna N., Shahab T., Zeman F., Eberhardt Y., Huppertz G., Koller M., Meiser P. Randomised trial on performance, safety and clinical benefit of hyaluronic acid, hyaluronic acid plus dexpanthenol and isotonic saline nasal sprays in patients suffering from dry nose symptoms // Auris Nasus Larynx. – 2020. – Vol. 47, No. 3. – P. 425–434. DOI: 10.1016/j.anl.2020.01.008
37. Дворянчиков В.В., Янов Ю.К., Рязанцев С.В., Кривопалов А.А., Алексеенко С., Барашкова С.В., Туриева В.В. Оценка терапевтической эффективности комбинированного назального спрея, содержащего гиалуроновую кислоту и альфа-токоферол, в послеоперационном периоде после эндоназальной хирургии // Российская ринология. – 2024. – Т. 32, № 4. – С. 283–295. DOI: 10.17116/rosrino202432041283
38. Tas A., Yagiz R., Yalcin O., Uzun C., Huseyinova G., Adali M.K., Karasalihoglu A.R. Use of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of rhinitis medicamentosa: an experimental study // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2005. – Vol. 132, No. 4. – P. 608–612. DOI: 10.1016/j.otohns.2005.01.010
39. Wang Y.N., Wang H.T. Experimental study on nasal mucosa injury and repair induced by nasal decongestants in guinea pigs // Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. – 2018. – Vol. 53, No. 6. – P. 432–439. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.06.008
40. Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis // Am J Otolaryngol. – 2008. – Vol. 29, No. 6. – P. 403–413. DOI: 10.1016/j.amjoto.2007.11.004
41. Minshall E., Ghaffar O., Cameron L., O'Brien F., Quinn H., Rowe-Jones J., Davies R.J., Prior A., Lund V.J., Mackay I.S., Nolop K., Lutsky B., Durham S.R., Hamid Q. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis // Otolaryngol Head Neck Surg. – 1998. – Vol. 118, No. 5. – P. 648–654.
42. Rollema C., van Roon E.N., Ekhart C., van Hunsel F.P.A.M., de Vries T.W. Adverse Drug Reactions of Intranasal Corticosteroids in the Netherlands: An Analysis from the Netherlands Pharmacovigilance Center // Drugs Real World Outcomes. – 2022. – Vol. 9, No. 3. – P. 321331. DOI: 10.1007/s40801-022-00301-x
43. Klöcker N., Rudolph P., Verse T. Evaluation of protective and therapeutic effects of dexpanthenol on nasal decongestants and preservatives: results of cytotoxic studies in vitro // Am J Rhinol. – 2004. – Vol. 18, No. 5. – P. 315–320.
44. Hosemann W., Gode U., Langer F., Wigand M.E. Experimental studies of wound healing in the paranasal sinuses. II. Spontaneous wound healing and drug effects in a standardized wound model // HNO. – 1991. – No. 39(2). – P. 48–54.
45. Сигаева Н.Н., Колесов С.В., Назаров П.В., Вильданова Р.Р. Химическая модификация гиалуроновой кислоты и ее применение в медицине // Вестник Башкирского университета. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 1220–1241. EDN: PJEYOD
46. West D.C. Hyaluronan and angiogenesis // Science. – 1985. – Vol. 228. – P. 1324–1326.
47. Manzanares D., Monzon M.E., Savani R.C., Salathe M. Apical oxidative hyaluronan degradation stimulates airway ciliary beating via RHAMM and RON // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2007. – Vol. 37, No. 2. – P. 160–168. DOI: 10.1165/rcmb.2006-0413OC
48. Casale M., Vella P., Moffa A., Sabatino L., Rinaldi V., Grimaldi V., Salvinelli F. Topical hyaluronic acid in rhinitis medicamentosa: could our perspective be changed? // J Biol Regul Homeost Agents. – 2017. – Vol. 31, No. 4 Suppl. 2. – P. 55–62.
49. Gelardi M., Iannuzzi L., Quaranta N. Intranasal sodium hyaluronate on the nasal cytology of patients with allergic and nonallergic rhinitis // Int Forum Allergy Rhinol. – 2013. – Vol. 3, No. 10. – P. 807–813. DOI: 10.1002/alr.21193
50. Gelardi M., Iannuzzi L., Quaranta N. Ancillary therapy of intranasal T-LysYal for rhinitis // J Biol Regul Homeost Agents. – 2016. – Vol. 30. – P. 255–262.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

АВТОРЫ

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

Янг Си — аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0009-0006-2630-7045. E-mail: yan9.00@mail.ru

Свистушкин Валерий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-7414-1293. E-mail: svvm3@yandex.ru

Еремеева Ксения Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-7071-2415. E-mail: eremeeva_ks@mail.ru

Козлова Жанна Михайловна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0003-1525-732X. E-mail: kozlova_zh_m@staff.sechenov.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); заместитель декана по научно-технологическому развитию факультета биоинженерии и биоинформатики, старший научный сотрудник факультета биоинженерии и биоинформатики ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ «ГНЦ “Институт иммунологии”» ФМБА России; член-корреспондент РАН. ORCID ID: 0000-0003-1878-4467. E-mail: kudlay_d_a@staff.sechenov.ru

Мачихин Александр Сергеевич — доктор технических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией акустооптической спектроскопии, ФГБУН НТЦ УП РАН. ORCID ID: 0000-0002-2864-3214. E-mail: machikhin@ntcup.ru

Гурылева Анастасия Валентиновна — кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории акустооптической спектроскопии, ФГБУН НТЦ УП РАН. ORCID ID: 0000-0003-2239-3725. E-mail: guryleva.av@ntcup.ru

Деревесникова Дарья Александровна — студент, ФГБОУ ВО МГУ; стажёр-исследователь лаборатории акустооптической спектроскопии, ФГБУН НТЦ УП РАН. ORCID ID: 0009-0001-6452-2620. E-mail: derevesnikova02@bk.ru

Недорубов Андрей Анатольевич — ассистент кафедры фармакологии, руководитель центра доклинических исследований ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-5915-7999. E-mail: nedorubov.ras@gmail.com

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

RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-157-170

УДК 615.214

Check for updates

CC BY

Поиск веществ с атипичной антипсихотической активностью среди производных бензимидазола

К.Ю. Калитин[1, 2, 3], О.Ю. Муха[1, 2], В.Б. Войнов[3]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1
[2] Научный центр инновационных лекарственных средств федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 400087, г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39
[3] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Южный федеральный университет»
Россия, 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, д. 105/42

E-mail: olay.myha14@gmail.com

Получена 06.11.2024 После рецензирования 20.05.2025 Принята к печати 06.07.2025

Разработка инновационных антипсихотических препаратов является одной из ключевых задач современной фармакологии. Производные бензимидазола, благодаря их уникальным химическим свойствам, демонстрируют широкий спектр нейропсихотропных эффектов и представляют высокий потенциал в качестве антипсихотических агентов. Применение методов биоинформатики позволяет оптимизировать процесс идентификации соединений с высокой аффинностью к целевым рецепторам.

Цель. Провести поиск и оценку производных бензимидазола с атипичной антипсихотической активностью, используя методы QSAR-анализа и фармакофорного моделирования с последующей экспериментальной проверкой *in vivo* на доклинических моделях психотических расстройств.

Материалы и методы. Были построены QSAR-модели на основе данных о 2615 соединениях из базы данных CheMBL. Фармакофорное моделирование проводилось на основе структуры 5-HT2A рецептора (PDB ID: 6A94). Антипсихотическая активность наиболее перспективного соединения была оценена *in vivo* в тестах с апоморфином на крысах и мышах.

Результаты. В ходе исследования были разработаны и протестированы модели машинного обучения для предсказания антипсихотической активности производных бензимидазола. Наилучшие результаты показали нейронные сети (MAE=0,019) и метод случайного леса (MAE=0,020), которые показали высокую точность в прогнозировании активности. Фармакофорное моделирование взаимодействия с 5-HT2A рецептором позволило выделить перспективное соединение для дальнейшего тестирования. Соединение РУ-31 продемонстрировало значительное (p <0,05) снижение вертикализации у мышей ($ЭД^{80}$=10,16 мг/кг внутрибрюшинно), а также высокую эффективность при введении малых пресинаптических доз апоморфина (число зеваний снизилось на 49,3% по сравнению с контролем; p <0,05).

Заключение. Соединение РУ-31 проявило активность в тестах вертикализации и при использовании малых пресинаптических доз апоморфина, что может указывать на его атипичное антипсихотическое действие. Производное бензимидазола РУ-31 является перспективным кандидатом для дальнейшего изучения в рамках разработки новых атипичных антипсихотиков.

Ключевые слова: QSAR; фармакофорное моделирование; производные бензимидазола; антипсихотическая активность

Список сокращений: MAE — средняя абсолютная ошибка; MLR — множественная линейная регрессия; NN — нейронные сети; PLSR — регрессия частичных наименьших квадратов; QSAR — количественное соотношение структура-свойство; SVR — метод опорных векторов; RF — случайный лес.

Для цитирования: К.Ю. Калитин, О.Ю. Муха, В.Б. Войнов. Поиск веществ с атипичной антипсихотической активностью среди производных бензимидазола. *Фармация и фармакология.* 2025;13(3):157-170. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-3-157-170

© К.Ю. Калитин, О.Ю. Муха, В.Б. Войнов, 2025

For citation: K.Yu. Kalitin, O.Yu. Mukha, V.B. Voynov. Screening benzimidazole derivatives for atypical antipsychotic activity. *Pharmacy & Pharmacology.* 2025;13(3):157-170. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-3-157-170

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

Screening benzimidazole derivatives for atypical antipsychotic activity

K.Yu. Kalitin[1, 2, 3], O.Yu. Mukha[1, 2], V.B. Voynov[3]

[1] Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066
[2] Scientific Center for Innovative Drugs,
39 Novorossiyskaya Str., Volgograd, Russia, 400087
[3] Southern Federal University,
105/42 Bolshaya Sadovaya Str., Rostov-on-Don, Russia, 344006

E-mail: olay.myha14@gmail.com

Received 06 Nov 2024 After peer review 20 May 2025 Accepted 06 July 2025

The development of innovative antipsychotic drugs is one of the key tasks of modern pharmacology. Due to their unique chemical properties, benzimidazole derivatives demonstrate diverse neuropsychotropic effects, highlighting their high potential as antipsychotic agents. Bioinformatics methods enable optimization of the process of identifying compounds with high affinity for target receptors.

The aim. To identify and evaluate benzimidazole derivatives with atypical antipsychotic activity using QSAR analysis and pharmacophore modeling, followed by *in vivo* experimental testing in preclinical models of psychotic disorders.

Materials and methods. QSAR models were constructed based on data from 2615 compounds from the ChEMBL database. Pharmacophore modeling was performed based on the structure of the 5-HT2A receptor (PDB ID: 6A94). The antipsychotic activity of the most promising compound was assessed *in vivo* using tests with apomorphine in rats and mice.

Results. Machine learning models were developed and tested to predict the antipsychotic activity of benzimidazole derivatives. The Neural Networks (MAE=0.019) and Random Forest (MAE=0.020) algorithms demonstrated the highest prediction performance. Pharmacophore modeling of interaction with the 5-HT2A receptor identified a promising compound for further testing. Compound RU-31 demonstrated significant reduction (p <0.05) in climbing behavior in mice (ED_{80}=10.16 mg/kg intraperitoneally) and high efficacy when administered with low presynaptic doses of apomorphine (yawning frequency decreased by 49,3% compared to control, p <0.05).

Conclusions. Compound RU-31 showed activity in the climbing test and in the test with low presynaptic doses of apomorphine, suggesting potential atypical antipsychotic effects. Benzimidazole derivative RU-31 is a promising candidate for further investigation in the development of novel atypical antipsychotics.

Keywords: QSAR; pharmacophore modeling; benzimidazole derivatives; antipsychotic activity

Abbreviations: MAE — mean absolute error; MLR — multiple linear regression; NN — neural networks; PLSR — partial least squares regression; QSAR — quantitative structure-activity relationship; SVR — support vector regression; RF — random forest.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых веществ с антипсихотической активностью является одной из приоритетных задач современной фармакологии, особенно в контексте разработки препаратов для лечения шизофрении и других психотических расстройств [1]. Традиционные антипсихотические препараты, несмотря на их широкое применение, часто связаны с серьёзными побочными эффектами, включая экстрапирамидные расстройства, метаболические нарушения и нейролептический синдром [1]. Эти ограничения стимулируют поиск альтернативных молекул с улучшенным профилем безопасности и эффективности. Особый интерес представляет исследование производных бензимидазола, которые, благодаря своей структуре, обладают широким спектром биологической активности и могут выступать перспективными кандидатами для создания новых антипсихотиков [2].

Производные бензимидазола известны своими разнообразными фармакологическими свойствами, включая противосудорожные [3–5], антидепрессантные [6], анксиолитические [7] и другие нейропсихотропные эффекты [8, 9]. Однако их потенциал в области лечения психоневрологических заболеваний, в частности антипсихотических эффектов, остаётся недостаточно изученным. В последние годы исследования в этом направлении приобрели новый импульс благодаря развитию методов молекулярного моделирования и машинного обучения, что позволяет значительно ускорить процесс поиска и оценки перспективных соединений. Применение современных инструментов, таких как QSAR-анализ и фармакофорное моделирование, открывает новые возможности для предсказания активности веществ на ранней доклинической стадии разработки [10]. Эти методы позволяют не только сократить время поиска новых соединений с высокой аффинностью к целевым рецепторам, но и значительно снизить затраты на проведение дорогостоящих биологических тестов.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-157-170

Применение машинного обучения в области QSAR-анализа позволяет прогнозировать биологическую активность новых химических соединений на основе данных о структуре и активности уже известных веществ. Одним из важнейших факторов успеха в данном направлении является выбор наиболее адекватных методов, способных выявлять ключевые структурные особенности соединений, ответственные за активность. В работе планируется использовать серию алгоритмов машинного обучения, включающую как линейные (множественная линейная регрессия [MLR], регрессия частичных наименьших квадратов [PLSR]), так и нелинейные методы (метод опорных векторов [SVR], случайный лес [RF], нейронные сети [NN]). Такой подход позволит провести сравнительный анализ эффективности различных алгоритмов и выявить наиболее подходящие для данной работы [11].

В качестве модели для фармакофорного анализа был выбран 5-HT2A рецептор, кристаллическая структура которого доступна в базе данных RCSB PDB[1]. 5-HT2A рецепторы играют ключевую роль в механизмах действия атипичных антипсихотиков, что делает их одной из приоритетных мишеней при разработке новых препаратов для лечения психотических расстройств [12]. Эти рецепторы, расположенные преимущественно в коре головного мозга, участвуют в регуляции дофаминергической и глутаматергической передачи [13], что имеет прямое отношение к развитию симптомов шизофрении и других психозов [14, 15]. Антагонисты 5-HT2A рецепторов демонстрируют способность снижать как позитивные, так и негативные симптомы психических расстройств, при этом минимизируя экстрапирамидные побочные эффекты, что отличает их от классических нейролептиков [16].

Для оценки антипсихотической активности были использованы несколько моделей с апоморфином, включая гиперактивность, стереотипию и агрессивное поведение у крыс, а также вертикализацию у мышей[2]. Эти модели широко применяются в фармакологических исследованиях для оценки как типичных, так и атипичных нейролептиков [17]. Применение таких моделей позволяет не только оценить эффективность новых соединений, но и выявить их возможные побочные эффекты, что является важным этапом в процессе разработки новых антипсихотиков.

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования является разработка и внедрение комплексного подхода к поиску и оценке производных бензимидазола с атипичной антипсихотической активностью, с использованием методов молекулярного моделирования и машинного обучения. В рамках этой цели предусматривается проведение QSAR-анализа для выявления структурных особенностей, определяющих антипсихотическую активность, построение фармакофорной модели на основе взаимодействия с 5-HT2A рецептором, а также экспериментальная оценка выявленных соединений *in vivo* с использованием доклинических моделей психотических расстройств.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн исследования включал несколько последовательных этапов. На первом этапе были построены QSAR модели для оценки ряда производных бензимидазола, с целью выявления соединений с высокой аффинностью к 5-HT2A рецептору, опираясь при этом на данные о соединениях с установленной активностью.

Далее был проведён фармакофорный анализ на основе комплекса 5-HT2A рецептора с зотепином. Этот анализ позволил идентифицировать соединения, наилучшим образом соответствующие фармакофорной модели, и отобрать кандидаты для дальнейшего тестирования.

На финальном этапе для выделенного лидирующего соединения была проведена экспериментальная проверка антипсихотической активности в ряде тестов с апоморфином.

QSAR-анализ

Для исследования был подготовлен набор данных, включающий 2615 соединений с известной биологической активностью (IC_{50}), полученных из базы данных CheMBL и различных литературных источников. Валидационный датасет был сформирован из соединений, полученных из базы данных Производные бензимидазола с нейротропным и психотропным действием[3]. Были удалены дубликаты и отфильтрованы соединения с отсутствующими данными об активности. Все данные о биологической активности были приведены к микромолярным единицам измерения IC_{50}.

Химические структуры соединений были

[1] RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB) – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rcsb.org/

[2] Методические рекомендации по изучению нейролептической активности лекарственных средств / Р.У. Островская, К.С. Раевский, Т.А. Воронина, Т.Л. Гарибова, Г.И. Ковалев, В.С. Кудрин, В.Б. Наркевич, П.М. Клодт // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздравсоцразвития России. Том Часть 1. – Москва: Гриф и К, 2012. – С. 252–255.

[3] Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023624590 Российская Федерация. Производные бензимидазола с нейротропным и психотропным действием: № 2023623995: заявл. 18.11.2023: опубл. 12.12.2023 / К.Ю. Калитин, О.Ю. Муха, А.А. Спасов [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

преобразованы в машиночитаемый формат (SMILES) с использованием пакета RDKit. Для расчёта молекулярных дескрипторов (физико-химические свойства, топологические индексы, геометрические свойства, электронные характеристики и др.) использовали программное обеспечение PaDEL-Descriptor (1875 дескрипторов для каждого вещества, включая 1444 1D, 2D дескриптора и 431 3D дескриптора). Обработка данных включала удаление дескрипторов с нулевой дисперсией и высокой корреляцией.

Данные разделили на обучающий и тестовый наборы в пропорции 80/20. Для данных было применено стратифицированное разделение, чтобы сохранить распределение активности по наборам. Для задач регрессии были выбраны и протестированы несколько алгоритмов машинного обучения, включая множественную линейную регрессию (MLR), регрессию частичных наименьших квадратов (PLSR), метод опорных векторов (SVR), случайный лес (RF) и нейронные сети (NN). Модели были обучены на обучающем наборе данных. Для оптимизации параметров модели и предотвращения переобучения использовалась перекрестная проверка с 5-кратным разделением.

Производительность моделей оценивали на валидационной выборке с расчётом таких показателей, как коэффициент детерминации (R^2) и средняя абсолютная ошибка (MAE) для пяти фолдов. Статистическая оценка производительности выполнялась путём сравнения параметров построенных моделей с показателями случайного классификатора.

На заключительном этапе получали прогнозные оценки активности (IC_{50}) для наиболее перспективных веществ тестовой выборки.

Фармакофорный анализ

Моделирование фармакофоров на основе структуры белок-лигандного комплекса широко используется в процессе разработки лекарственных препаратов. Созданная модель фармакофора помогает понять критические структурные особенности активного сайта целевого белка с лигандом, необходимые для фармакологической активности. В настоящей работе был создан энергетически оптимизированный фармакофор (e-pharmacophore) с использованием инструмента Schrodinger Phase, на основе лиганд-белкового комплекса. Для создания фармакофорный модели была выбрана кристаллическая структура 5-HT2A рецептора (PDB ID: 6A94) из банка данных белковых структур (RCSB PDB), сокристаллизованная с зотепином. Для предварительной обработки белка использовался инструмент Protein Preparation Wizard, который позволяет назначать порядок связей, проводить удаление воды, достраивать недостающие боковые цепи, а также проводить минимизацию структуры белка. Гипотеза фармакофора, полученная с использованием модуля Phase, включает несколько характеристик, а именно: донор водородной связи (D), ароматическое кольцо (R), гидрофобная группа (H), отрицательный ион (N). Лиганды из базы данных производных бензимидазола с нейротропной активностью были протестированы на соответствие полученной модели и оценены с использованием показателей «fitness score», «align score», «vector score», «volume score» и «number of matched features».

Исследование антипсихотической активности *in vivo*

Исследуемые соединения

В экспериментах на животных использовали производное 1-(2-диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-а]бензимидазола — соединение РУ-31 (НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, Россия), клозапин (Органика, Россия), галоперидол (Гедеон Рихтер, Венгрия) и апоморфин (Sigma, США).

Этическая экспертиза

Эксперименты на животных проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, Принципам надлежащей лабораторной практики (GLP) (ГОСТ 33044-2014, 2021), а также руководящих принципов ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments). Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Регистрационный № IRB00005839 IORG0004900, справка № 2024/221 от 03.04.2024 г.).

Животные

Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах-самцах весом 260–280 г и белых беспородных мышах-самцах весом 18–25 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом цикле, диапазон температур составлял 22±2°C, со свободным доступом к пище и воде.

Вертикализация, вызванная апоморфином

Мыши были распределены на 4 группы по 8 особей. Экспериментальные группы получали внутрибрюшинные инъекции галоперидола, клозапина, соединение РУ-31 в возрастающих дозах или физиологический раствор (10 мл/кг, контроль). Вещества вводили за 20 мин до подкожной инъекции апоморфина (5 мг/кг). Через 10 мин после введения

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-157-170

апоморфина животных помещали в цилиндрические камеры (высота — 14 см, диаметр — 12 см, изготовленные из проволочного прутка толщиной 2 мм, расстояние между прутьями — 1 см) для наблюдения за стереотипным поведением. Оценивали интенсивность вертикализации по 4-бальной системе: 0 баллов — ни одна лапа животного не находится на сетке; 1 балл — одна лапа животного находится на сетке; 2 балла – две лапы животного находятся на сетке; 3 балла — три лапы животного находятся на сетке; 4 балла — четыре лапы животного находятся на сетке. Оценку проводили каждые 2 мин на протяжении 10 с в течение 1 ч. По окончании эксперимента для каждого животного подсчитывали суммарный балл.

Построены кривые «доза–эффект», на основе которых интерполировались значения $ЭД_{80}$ для каждого соединения. Анализ проводили методом нелинейной регрессии с использованием модели переменного наклона Хилла и расчётом коэффициентов детерминации (R^2). Полученные $ЭД_{80}$ использовались в дальнейших экспериментах.

Апоморфиновая гиперактивность в установке «Открытое поле»

Крысы были распределены на 4 группы по 8 особей. За 30 мин до введения апоморфина внутрибрюшинно вводили: физиологический раствор (10 мл/кг, контроль), галоперидол (1 мг/кг), клозапин (7,5 мг/кг), или соединение РУ-31 (10 мг/кг). Апоморфин вводили подкожно (5 мг/кг) за 3 мин до тестирования. Горизонтальную двигательную активность регистрировали в установке «Открытое поле» в течение 5 мин после введения апоморфина.

Влияние на стереотипное поведение, вызванное введением апоморфина

Крысы были разделены на 4 группы по 8 животных. За 30 мин до инъекции апоморфина внутрибрюшинно вводили: физиологический раствор (10 мл/кг, контроль), галоперидол (1 мг/кг), клозапин (7,5 мг/кг), или соединение РУ-31 (10 мг/кг). Апоморфин вводили подкожно (1 мг/кг). Стереотипное поведение оценивали каждые 15 мин в течение 2 ч по 3-балльной шкале: 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — интенсивная стереотипия.

Влияние на эффекты малых (пресинаптических) доз апоморфина

Животные были распределены на 4 группы по 10 особей. За 30 мин до введения апоморфина, крысам внутрибрюшинно вводили: физиологический раствор (10 мл/кг, контроль), галоперидол (1 мг/кг), клозапин (7,5 мг/кг), или соединение РУ-31 (10 мг/кг). Апоморфин вводили подкожно (0,1 мг/кг). В течение 60 мин регистрировали количество зевательных движений у каждого животного.

Влияние веществ на агрессивное поведение

В течение всего исследования использовались одни и те же пары животных, при этом пары животных всегда выбирались из соседних клеток и подвергались одному и тому же лечению.

Для индукции агрессивного поведения крысам вводили апоморфин (1 мг/кг, подкожно) ежедневно в течение 15 сут. Оценку агрессивного поведения проводили на 1, 3, 6, 9 и 12 сут эксперимента. Наблюдали за (1) временем латентного периода (время до первой атаки или первой агрессивной позы) и (2) интенсивностью агрессивного поведения с использованием 4-балльной шкалы: 0 — отсутствие агрессии; 1 — слабая агрессия без вокализации; 2 — интенсивная агрессия с вокализацией, но без укусов; 3 — непрерывные атаки или попытки укусить. Тест прекращался при достижении максимального уровня агрессии во избежание травм. Животные, не проявлявшие агрессивное поведение к 15 дню, исключались из дальнейшего исследования.

На 15 сут начиналось исследование влияния тестируемых соединений на апоморфин-индуцированную агрессию. Галоперидол (1 мг/кг, *n*=8), клозапин (7,5 мг/кг, *n*=8), соединение РУ-31 (10 мг/кг, *n*=8) или физиологический раствор (10 мл/кг, *n*=8) вводили внутрибрюшинно за 30 мин до инъекции апоморфина (1 мг/кг, подкожно). Сразу после введения апоморфина пары крыс помещались в клетку для тестирования и регистрировали агрессивное поведение в течение 15 мин.

Статистическая обработка данных

Для обработки результатов использовали программу Graphpad Prism 10.1 с academic license (Dotmatics, США). После проверки нормальности распределения с помощью теста Шапиро-Уилка, проводили сравнение групп с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с апостериорным тестом Даннетта для данных с нормальным распределением и критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным тестом Данна для данных с ненормальным распределением. Статистически значимыми считались различия между группами при p <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

QSAR-анализ

В таблице 1 представлены результаты оценки производительности различных моделей машинного обучения на тестовом и валидационном наборе данных. Для каждой модели рассчитаны значения средней абсолютной ошибки (MAE), коэффициента детерминации (R^2) и p-значения, отражающего статистическую значимость показателей по сравнению со случайным классификатором. Все рассмотренные модели показали статистически значимые результаты (p <0,05), что подтверждает их применимость к данной задаче.

Таблица 1 – Оценка производительности моделей на тестовом и валидационном наборе данных

Модель		MAE	R^2	*p*-значение
MLR	Тестовая	0,01645	0,87	<0,05
	Валидационная	0,02323	0,76	<0,05
PLSR	Тестовая	0,01593	0,89	<0,05
	Валидационная	0,02188	0,80	<0,05
SVR	Тестовая	0,01471	0,91	<0,05
	Валидационная	0,01974	0,83	<0,05
RF	Тестовая	0,01453	0,91	<0,05
	Валидационная	0,01961	0,84	<0,05
NN	Тестовая	0,01405	0,92	<0,05
	Валидационная	0,01920	0,85	<0,05

Примечание: *p*-значение отражает статистическую значимость показателей модели по сравнению со случайным классификатором.

Таблица 2 – Прогноз активности для соединений

Модель	IC_{50} РУ-31 (μM)	IC_{50} РУ-30 (μM)	IC_{50} РУ-204 (μM)
MLR	0,066	0,074	0,167
PLSR	0,067	0,081	0,165
SVR	0,064	0,079	0,164
RF	0,062	0,076	0,167
NN	0,063	0,074	0,164
Эксперимент[4]	0,044	0,069	0,15

Таблица 3 – Шифры наиболее перспективных веществ и их химические структуры

Соединение	ИЮПАК	SMILES
РУ-30	2-(2-(4-ethoxyphenyl)-9*H*-benzo[d]imidazo[1,2-a] imidazol-9-yl)-*N*,*N*-diethylethan-1-amine	CCOC1=CC=C(C=C1)C4=C[N]3C2=C(C=CC=C2)[N] (CCN(CC)CC)C3=N4
РУ-31	*N*,*N*-diethyl-2-(2-(4-methoxyphenyl)-9*H*-benzo[d] imidazo[1,2-a]imidazol-9-yl)ethan-1-amine	CCN(CC)CC[N]3C1=C(C=CC=C1) [N]4C=C(C2=CC=C(C=C2)OC)N=C34
РУ-204	*N*,*N*-diethyl-2-(2-(thiophen-2-yl)-9*H*-benzo[d] imidazo[1,2-a]imidazol-9-yl)ethan-1-amine	CCN(CC)CC[N]3C1=CC=CC=C1[N]4C=C(C2=CC=CS2) N=C34

Таблица 4 – Результаты скрининга производных бензимидазола на соответствие фармакофорной гипотезе

Соединение	Matched ligand sites	Align Score	Vector Score	Volume Score	Fitness Score
РУ-31	3	0,795	0,828	0,231	1,013
РУ-30	3	0,879	0,838	0,225	0,989
РУ-204	2	0,313	0	0	0,208

Таблица 5 – Влияние галоперидола (1 мг/кг), клозапина (7,5 мг/кг) и соединения РУ-31 (10 мг/кг) на зевательное поведение крыс, вызванное малыми дозами апоморфина (0,1 мг/кг)

Группа	Число зеваний	*p*-значение
Контроль	24,3±3,4	–
Галоперидол	4,5±1,3	<0,05
Клозапин	8,324±2,2	<0,05
Соединение РУ-31	12,324±6,8	<0,05

Примечание: данные представлены в виде M±SEM.

[4] Яковлев Д.С. Конденсированные азолы - новый класс лигандов серотониновых рецепторов: специальность 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Яковлев Дмитрий Сергеевич. – Волгоград, 2016. – С. 98.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-157-170

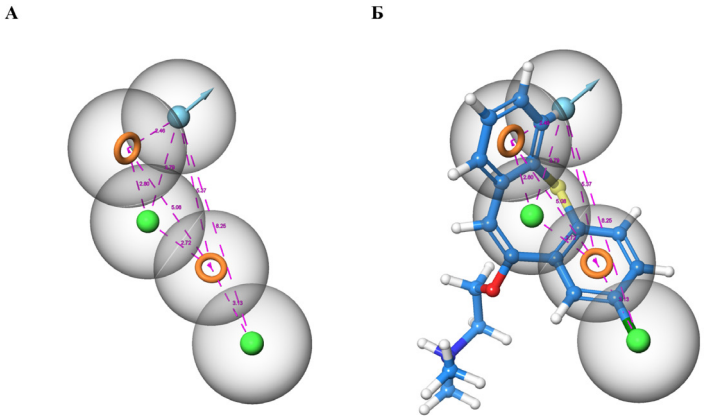


Рисунок 1 – Фармакофорная модель антагонизма к 5-HT2A рецептору, основанная на структуре комплекса рецептор-лиганд, с пятью признаками: один донор водородной связи (синяя сфера), два гидрофобных участка (зеленые сферы) и два ароматических кольца (оранжевые кольца) [А] и расстояние между фармакофорными признаками зотепина в ангстремах [Б].

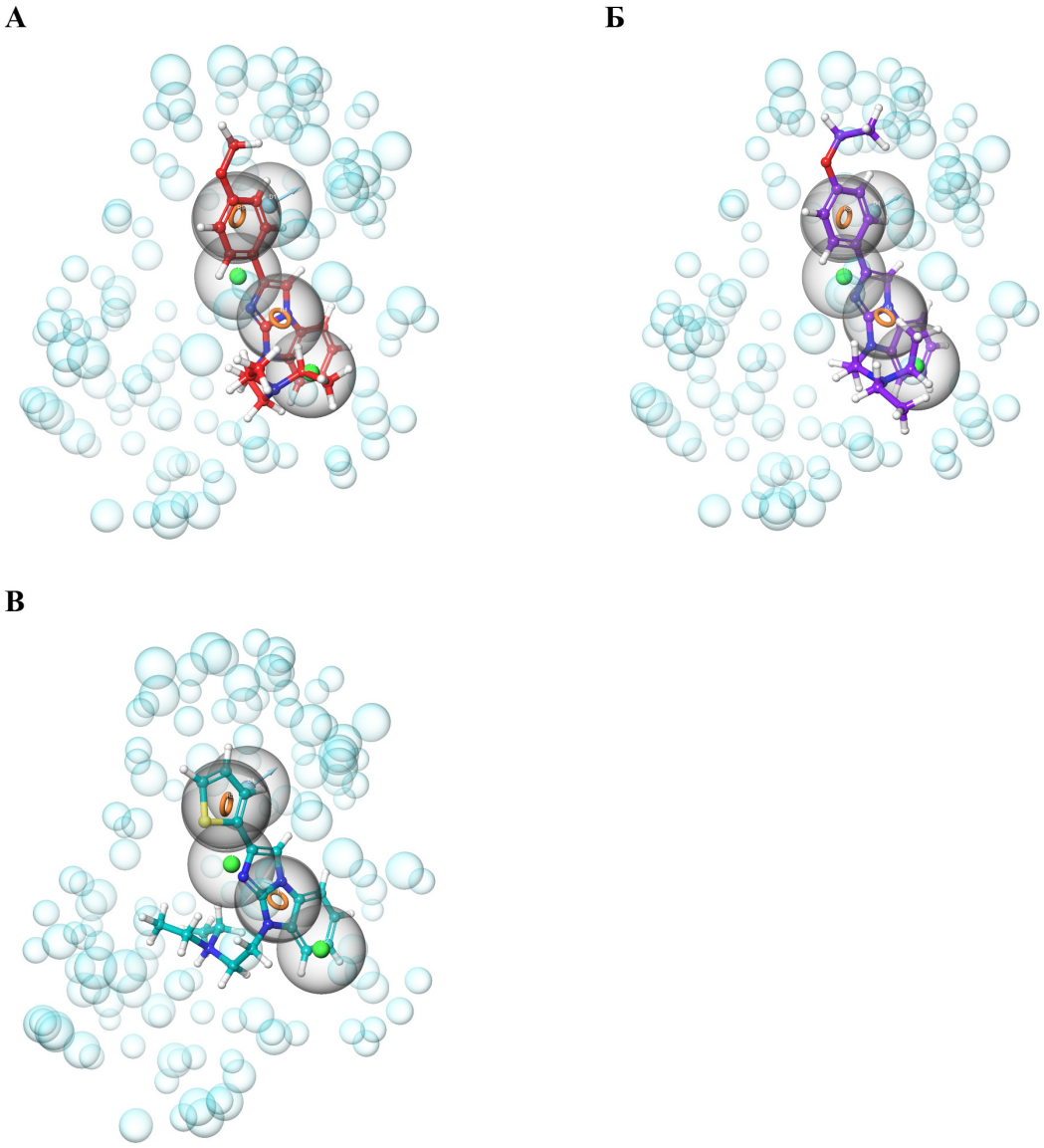


Рисунок 2 – Наложение фармакофорной гипотезы DHHRR на производные бензимидазола РУ-31 [А], РУ-30 [Б] и РУ-204 [В].

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

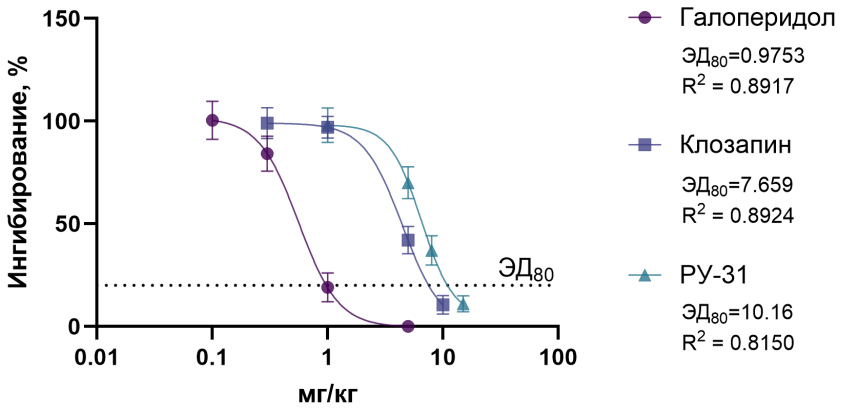


Рисунок 3 – Кривые «доза–эффект» для возрастающих доз (и.п.) галоперидола, клозапина и соединения РУ-31 в тесте вертикализации у мышей со стереотипическим расстройством, индуцированным однократным введением апоморфина (5 мг/кг).

Примечание: данные представлены в виде M±SEM.

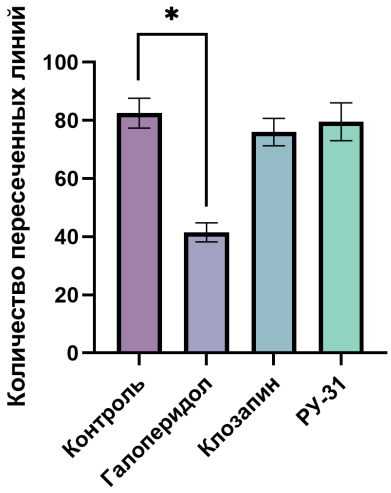


Рисунок 4 – Влияние галоперидола (1 мг/кг), клозапина (7,5 мг/кг) и соединения РУ-31 (10 мг/кг) на гиперподвижность у крыс, вызванную апоморфином (5 мг/кг).

Примечание: данные представлены в виде M±SEM. Различия статистически значимы относительно группы контроля при * — p <0,05.

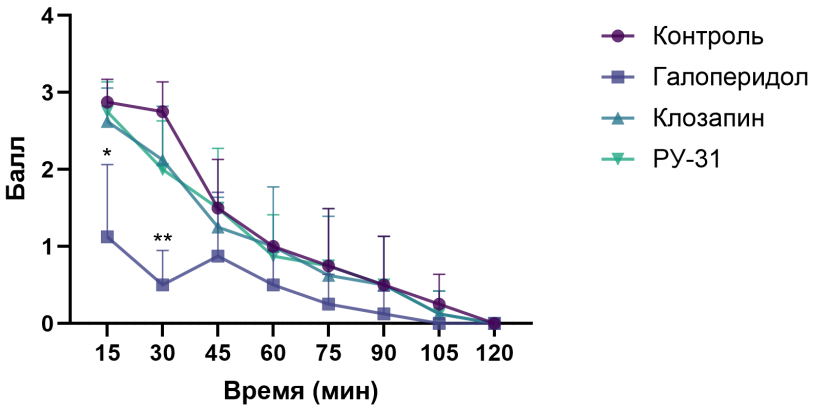


Рисунок 5 – Влияние галоперидола (1 мг/кг), клозапина (7,5 мг/кг) и соединения РУ-31 (10 мг/кг) на стереотипное поведение у крыс, вызванное апоморфином (1 мг/кг).

Примечание: данные представлены в виде M±95% CI. Различия статистически значимы относительно группы контроля: * — p <0,05; ** — p <0,01.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-157-170

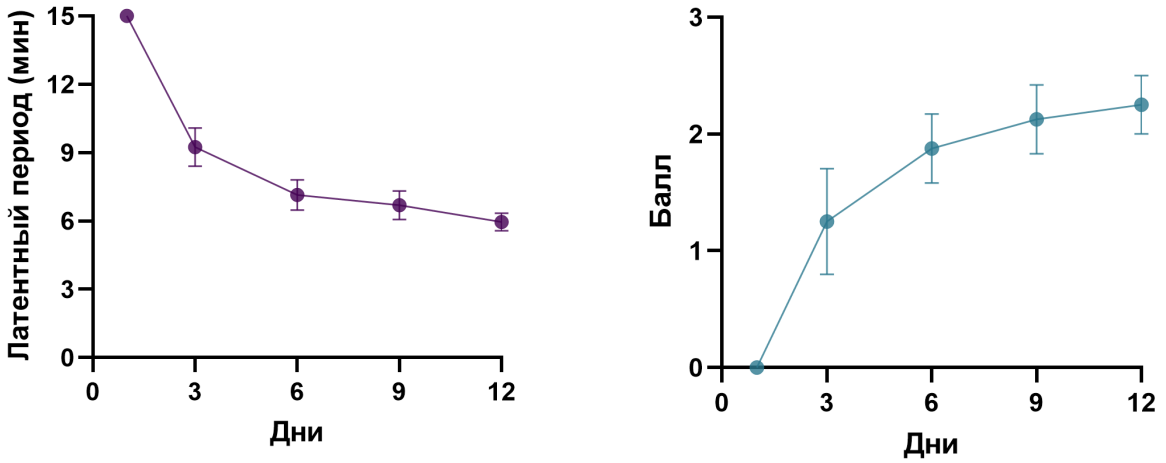


Рисунок 6 – Динамика показателей агрессивного поведение у крыс, вызванного апоморфином (1 мг/кг) до введения веществ с антипсихотической активностью.
Примечание: данные представлены в виде M±SEM.

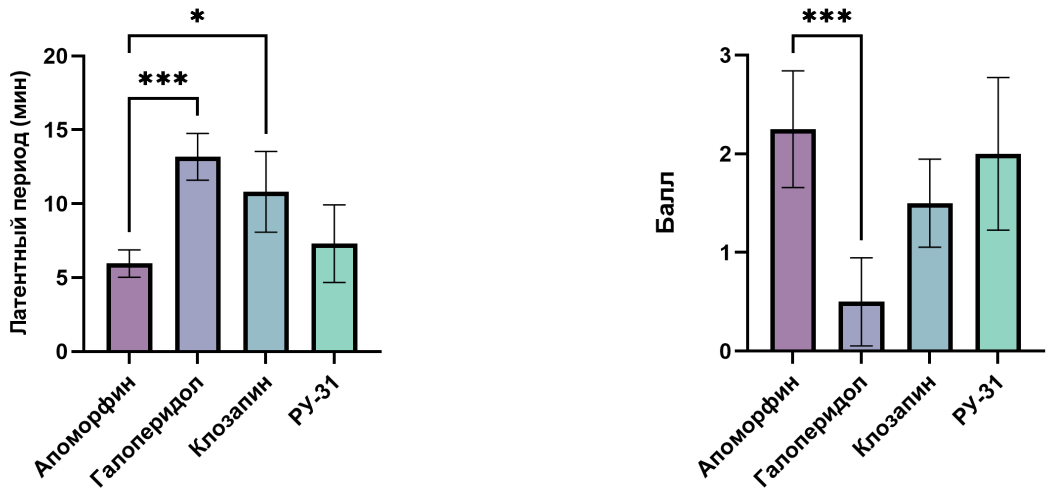


Рисунок 7 – Влияние галоперидола (1 мг/кг), клозапина (7,5 мг/кг) и соединения РУ-31 (10 мг/кг) на агрессивное поведение у крыс, вызванное апоморфином (1 мг/кг).
Примечание: данные представлены в виде M±95% CI. Различия статистически значимы относительно группы контроля: * — p <0,05; *** — p <0,001.

Среди всех моделей NN продемонстрировала наилучшие показатели как на тестовом, так и на валидационном наборах данных. Она обеспечивала наименьшее значение MAE, равное 0,01405 и 0,01920 соответственно, а также наивысший R^2 — 0,92 и 0,85. Это указывает на способность NN наиболее точно улавливать сложные нелинейные зависимости в данных.

Модели случайного леса (RF) и метод опорных векторов (SVR) показали сопоставимые результаты, незначительно уступая NN. Методы частичных наименьших квадратов (PLSR) и множественной линейной регрессии (MLR) продемонстрировали наименее точные результаты среди рассмотренных моделей.

Стоит отметить, что все модели показали некоторое снижение производительности на валидационном наборе по сравнению с тестовым, что является ожидаемым и указывает на отсутствие значимого переобучения. В целом, результаты свидетельствуют о преимуществе более сложных нелинейных моделей, таких как NN и ансамблевые методы, для решения данной задачи прогнозирования.

Результаты в таблице 2 отражают прогнозные значения активности (IC_{50}) для 3 соединений (РУ-31, РУ-30 и РУ-204; табл. 3), полученные с использованием 5 различных моделей машинного обучения (MLR, PLSR, SVR, RF и NN). Также в таблице приведены экспериментальные значения IC_{50} для сравнения.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

Анализируя прогнозные значения IC_{50}, можно отметить, что все модели дают достаточно близкие результаты для каждого соединения. Для соединения РУ-31 прогнозные значения варьируются от 0,062 до 0,067 μM, для РУ-30 — от 0,074 до 0,081 μM, а для РУ-204 — от 0,164 до 0,167 μM. Для соединений РУ-31, РУ-30 и РУ-204 разница между прогнозными и экспериментальными значениями составляет 0,018–0,023, 0,005–0,012 и 0,014–0,017 μM соответственно.

Среди рассмотренных моделей наиболее точные прогнозы дают модели RF и NN. Их прогнозные значения наиболее близки к экспериментальным данным для всех 3 соединений. Это согласуется с результатами, полученными на тестовой и валидационной выборках, где эти модели также показали наилучшую производительность.

Фармакофорное моделирование

Пятифункциональная (DHHRR) фармакофорная модель, полученная с использованием белок-лигандного комплекса рецептора серотонина 2A и зотепина (PDB ID: 6A94) представлена на рисунке 1.

В таблице 4 представлены результаты скрининга производных бензимидазола на соответствие фармакофорной гипотезе. Лиганды были отобраны по совпадающим участкам и оценке соответствия. Соединение РУ-31 продемонстрировало наилучшую оценку соответствия (Fitness Score) 1,013 с 3 совпадающими участками лиганда. Соединение РУ-30 также имело 3 совпадающих участка лиганда и показало оценку соответствия 0,989. Соединение РУ-204 имело 2 совпадающих участка лиганда и оценку соответствия 0,208. Эти данные показывают, что производные бензимидазола, такие как РУ-31 и РУ-30, обладают высокой степенью соответствия фармакофорной гипотезе по сравнению с РУ-204. На рисунке 2 также представлено наложение фармакофорной гипотезы и исследуемых лигандов.

Влияние на феномен «вертикализации», вызванной введением апоморфина

В эксперименте были получены кривые «доза–эффект» для галоперидола, клозапина и соединения РУ-31 на модели вертикализации, вызванной апоморфином у мышей (Рис. 3). В ходе исследования оценивали потенциальную антипсихотическую активность соединений исходя из подавления стереотипного поведения, индуцированного апоморфином.

Галоперидол показал наиболее высокую эффективность среди протестированных соединений, с $ЭД_{80}$=0,9753 мг/кг и R^2=0,8917, что свидетельствует о высокой корреляции между дозой и эффектом. Клозапин продемонстрировал промежуточную эффективность с $ЭД_{80}$ на уровне 7,659 мг/кг и R^2=0,8924. Соединение РУ-31 показало активность близкую к клозапину — $ЭД_{80}$=10,16 мг/кг и R^2=0,8150.

Эти результаты демонстрируют, что галоперидол, как классический нейролептик, наиболее эффективно подавлял дофамин-опосредованное стереотипное поведение, в то время как клозапин и соединение РУ-31 проявили менее выраженное действие. Полученные значения $ЭД_{80}$ для всех соединений использовались для дальнейших фармакологических исследований.

Апоморфиновая гиперактивность крыс в установке «Открытое поле»

На рисунке 4 представлены результаты исследования апоморфиновой гиперактивности у крыс в тесте «Открытое поле» после введения соединений. На графике показан уровень двигательной активности крыс, выраженный через количество пересечённых линий арены поля. В контрольной группе, получавшей физиологический раствор, наблюдалась высокая двигательная активность. Введение галоперидола (1 мг/кг) значительно снизило количество пересечённых линий, что указывает на его выраженное ингибирующее действие на двигательную активность, вероятно, за счёт блокирования дофаминовых рецепторов. В группе, получавшей клозапин (7,5 мг/кг), двигательная активность не была снижена по сравнению с контролем. Введение соединения РУ-31 (10 мг/кг) также не привело к значительному изменению количества пересечённых линий по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о его нейтральном влиянии на двигательную активность крыс в данном эксперименте, что характерно для веществ с атипичной антипсихотической активностью, подобной клозапину.

Влияние на стереотипное поведение, вызванное введением апоморфина

На рисунке 5 представлены результаты влияния галоперидола (1 мг/кг), клозапина (7,5 мг/кг) и соединения РУ-31 (10 мг/кг) на апоморфиновую стереотипию у животных в течение 120 мин. В контрольной группе животных наблюдается постепенное снижение уровня стереотипии с максимальными значениями в первые 15 мин и постепенным уменьшением до минимальных значений к 120 мин.

На 15 мин после введения галоперидола

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-157-170

уровень стереотипии значительно снижен (p <0,05 по сравнению с контролем). На 30 мин это снижение становилось еще более выраженным (p <0,01 по сравнению с контролем). В течение всего периода наблюдения галоперидол сохранял снижение уровня стереотипии, наиболее выраженное в первые 30 мин эксперимента.

В течение 45 мин наблюдения клозапин показывал незначительную тенденцию к снижению уровня стереотипии по сравнению с контролем. После 45 мин уровни стереотипии под воздействием клозапина приближались к контрольным значениям.

Соединение РУ-31 не оказывало статистически значимого влияния на уровень стереотипии. В течение всего периода наблюдения уровни стереотипии под воздействием РУ-31 оставались близкими к контролю с незначительными отклонениями на 30 мин.

Влияние на эффекты малых (пресинаптических) доз апоморфина

Согласно полученным данным (табл. 5) в группе, получавшей галоперидол (1 мг/кг), число зеваний снизилось на 81,5%, что значительно меньше контрольного уровня (p <0,05). В группе, получавшей клозапин (7,5 мг/кг), число зеваний сократилось на 65,7%, что также значительно ниже по сравнению с контрольной группой (p <0,05). В группе, получавшей соединение РУ-31 (10 мг/кг), среднее число зеваний было на 49,3% меньше, чем в контрольной группе (p <0,05). Таким образом, все исследованные соединения статистически значимо снижали число зеваний по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о наличии антипсихотической активности. Высокая специфичность теста объясняется тем, что антагонисты серотониновых рецепторов не оказывают прямого влияния на дофаминовые рецепторы, но могут влиять на уровень дофамина в синапсах за счёт снижения его секреции. Этот эффект не проявляется в тестах с большими дозами апоморфина, поскольку в этом случае воздействие на рилизинг медиатора не оказывает значимого влияния.

Влияние веществ на агрессивное поведение

На рисунке 6 показана динамика изменений агрессивного поведения крыс под действием апоморфина в течение 12 дней. Левый график демонстрирует латентный период (время до первой агрессивной реакции), который постепенно уменьшается с 15 до 6 мин. Второй график иллюстрирует выраженность агрессии в баллах, которая возрастает с 0 до 2 и более баллов к 12 дню, также указывая на усиление агрессивных реакций.

На рисунке 7 отражено влияние тестируемых соединений на агрессивное поведение на 15 сут эксперимента. На диаграмме слева можно отметить, что галоперидол (1 мг/кг) значимо увеличивал латентный период по сравнению с контролем (p <0,001). Клозапин (7,5 мг/кг) также значительно влиял на латентный период (p <0,05), однако это увеличение было менее выраженным по сравнению с галоперидолом. Латентный период в группе, получавшей соединение РУ-31 (10 мг/кг), не отличался значимо от контроля.

На диаграмме справа отражено влияние веществ на интенсивность агрессии. Галоперидол существенно снижал баллы агрессии по сравнению с контролем (p <0,001), в то время как клозапин и соединение РУ-31 не оказывало значимого влияния на этот показатель.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют высокую прогностическую эффективность моделей машинного обучения при оценке 5-HT2A-антагонистической активности производных бензимидазола. В частности, NN и RF показали наилучшие результаты точности и прогностической значимости среди всех протестированных моделей. Это указывает на целесообразность использования более сложных алгоритмов для анализа данных о биологической активности веществ, поскольку они способны учитывать сложные нелинейные зависимости в молекулярных дескрипторах, что существенно повышает качество прогноза [18, 19].

Значительная корреляция между прогнозируемыми и экспериментальными значениями IC_{50} для соединений РУ-31, РУ-30 и РУ-204 подтверждает адекватность разработанных моделей. Однако некоторые отклонения от экспериментальных данных указывают на возможность дальнейшей оптимизации моделей и включение дополнительных факторов, влияющих на активность веществ.

Фармакофорный анализ позволил выявить важные структурные особенности бензимидазольных производных, обеспечивающие взаимодействие с 5-HT2A рецепторами [20]. Соединения РУ-31 и РУ-30 показали наивысшую степень соответствия фармакофорной модели, что подтверждает их высокую аффинность к данному рецептору. Эти результаты согласуются с экспериментальными данными *in vivo*, где соединение РУ-31 продемонстрировало значимую антипсихотическую активность.

Полученные QSAR и фармакофорные модели обладают высоким потенциалом для дальнейшего использования в поиске новых активных лигандов

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

с антагонистической активностью к 5-HT2A рецепторам. В том числе эти модели могут быть успешно применены для рационального дизайна и оптимизации новых производных бензимидазола, способных взаимодействовать с 5-HT2A рецепторами.

Эксперименты с апоморфином, направленные на оценку антипсихотической активности тестируемых соединений, позволили подтвердить эффективность РУ-31 в нескольких поведенческих тестах на животных. Соединение РУ-31 значительно снижало вертикализацию у мышей, вызванную введением апоморфина, что указывает на его способность блокировать дофаминергическое влияние анализатора. Однако в эксперименте апоморфиновой стереотипии эффект соединения РУ-31 и клозапина не отличался от контроля, что корреспондирует с ранее полученными данными для соединения MDL 100,907 [21, 22] и тразодона [23]. В тесте «Открытое поле» соединение РУ-31 не оказывало существенного влияния на двигательную активность крыс. Аналогичные результаты были получены для кетансерина [24]. Это свидетельствует о том, что РУ-31 может обладать более благоприятным профилем побочных эффектов по сравнению с типичными антипсихотиками, такими как галоперидол, которые часто вызывают выраженную двигательную депрессию [25].

В отличие от галоперидола, который значительно подавлял агрессивные реакции, РУ-31 не оказывало значимого воздействия на этот показатель. Полученный результат может объясняться тем, что соединение РУ-31 воздействует на дофаминергическую систему иными путями, отличными от классических антипсихотиков, что характерно для атипичных антипсихотических средств. Однако отсутствие эффекта на агрессию может указывать на ограниченность его действия в отношении некоторых поведенческих аспектов, связанных с психозами, и требует дальнейшего исследования.

Полученные результаты также демонстрируют потенциал РУ-31 как антипсихотика с низким риском экстрапирамидных побочных эффектов [26]. В тестах с малыми дозами апоморфина, нацеленными на оценку пресинаптических эффектов, соединение РУ-31 статистически значимо снижало число зевательных движений. Однако этот эффект был менее выражен по сравнению с галоперидолом и клозапином, что, вероятно, связано с отсутствием прямого воздействия на дофаминовые рецепторы и, соответственно, более низким риском развития экстрапирамидных расстройств. Полученные результаты согласуются с ранее проведённым исследованием, где было показано, что антагонисты серотониновых рецепторов ритансерин и кетансерин не оказывают влияния на агрессивное поведение [27, 28].

Сравнение результатов, полученных для РУ-31, с результатами для галоперидола и клозапина позволяет сделать вывод о том, что соединение РУ-31 обладает характеристиками, близкими к атипичным антипсихотикам. Изучаемое вещество снижает выраженность вертикализации и зевательного поведения, при этом не оказывая значимого влияния на двигательную активность и агрессию. В совокупности эти свойства делают соединение РУ-31 перспективным кандидатом для дальнейших доклинических исследований.

Очевидным продолжением исследований веществ, перспективных в отношении купирования феноменов психозов, могут стать лонгитюдные технологии измерения морфофункциональных эффектов на уровне синаптических структур неокортекса лабораторных животных с использованием конфокальной микроскопии. Данные технологии позволят оценить временную динамику как развития психоза (на фоне хронического введения апоморфина), так и его купирования (при введении производных бензимидазола), в том числе с описанием индивидуального реагирования лабораторных животных в экспериментальной модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании был проведён комплексный анализ производных бензимидазола с целью поиска веществ с атипичной антипсихотической активностью. Использование QSAR-моделирования и фармакофорного анализа позволило выделить наиболее перспективные соединения, среди которых РУ-31 продемонстрировало высокую аффинность к 5-HT2A рецептору и значимую антипсихотическую активность в экспериментах *in vivo*. Полученные результаты показали, что РУ-31 обладает характеристиками атипичного антипсихотика с низким риском экстрапирамидных побочных эффектов, что делает его перспективным кандидатом для дальнейшего изучения и разработки новых препаратов для лечения психозов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-157-170

ВКЛАД АВТОРОВ

К.Ю. Калитин — постановка задач исследования, анализ научной и методической литературы, обработка данных, написание и редактирование текста статьи; О.Ю. Муха — сбор и обработка данных, , написание, редактирование и оформление текста рукописи; В.Б. Войнов — анализ литературы, обсуждение результатов, редактирование и оформление текста рукописи. Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поиска литературы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Shah A.A., Iqbal S.Z. Recent advances in psychopharmacology: from bench to bedside novel trends in schizophrenia // J Pers Med. – 2023. – Vol. 13, No. 3. – P. 411. DOI: 10.3390/jpm13030411
2. Al-Wasidi A.S., Refat M.S., Naglah A.M., Elhenawy A.A. Different potential biological activities of benzimidazole derivatives // Egypt J Chem. – 2021. – Vol. 64, No. 5. – P. 2631–2646. DOI: 10.21608/ejchem.2021.71477.3570
3. Васильев П.М., Калитин К.Ю., Спасов А.А., Гречко О.Ю., Поройков В.В., Филимонов Д.А., Анисимова В.А. Направленный поиск соединений с противосудорожной активностью в ряду производных бензимидазола // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 12. – С. 3–8. EDN: XBCYRR
4. Гречко О.Ю., Спасов А.А., Калитин К.Ю., Жуковская О.Н., Анисимова В.А. Судорожный порог, феномен «отдачи» и развитие толерантности к противосудорожному эффекту соединения РУ-1205 и диазепама // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 12. – С. 3–6. DOI: 10.30906/0869-2092-2016-79-12-3-6
5. Spasov A.A., Kalitin K.Y., Grechko O.Y., Anisimova V.A. Antiepileptic Activity of a New Derivative of Benzimidazole RU-1205 // Bull Exp Biol Med. – 2016. – Vol. 160, No. 3. – P. 336–339. DOI: 10.1007/s10517-016-3164-1
6. Siddiqui N., Alam M.S., Sahu M., Yar M.S., Alam O., Siddiqui M.J.A. Antidepressant, analgesic activity and SAR studies of substituted benzimidazoles // Asian J Pharm Res. – 2016. – Vol. 6, No. 3. – P. 170–174. DOI: 10.5958/2231-5691.2016.00024.1
7. Dokuparthi S.K., Naik J.B., Kumar K.S., Saidulu A. Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Benzimidazole Derivatives as Potential Anxiolytics // Res J Pharm Tech. – 2018. – Vol. 11, No. 1. – P. 221–226. DOI: 10.5958/0974-360X.2018.00041.0
8. Cheretaev I.V., Korenyuk I.I., Nozdrachev A.D. Neurotropic, psychoactive, and analgesic properties of benzimidazole and its derivatives: physiological mechanisms // Neurosci Behav Physiology. – 2018. – Vol. 48, No. 7. – P. 848–853. DOI: 10.1007/s11055-018-0639-8
9. Szabó G., Kolok S., Orgován Z., Vastag M., Béni Z., Kóti J., Sághy K., Lévay G.I., Greiner I., Keserű G.M. Discovery of dihydropyrazino-benzimidazole derivatives as metabotropic glutamate receptor-2 (mGluR2) positive allosteric modulators (PAMs) // Eur J Med Chem. – 2020. – Vol. 186. – P. 111881. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111881
10. Olasupo S.B., Uzairu A., Shallangwa G.A., Uba S. Computer-aided drug design and in silico pharmacokinetics predictions of some potential antipsychotic agents // Scientific African. – 2021. – Vol. 12. – P. e00734. DOI: 10.1016/j.sciaf.2021.e00734
11. Lin X., Li X., Lin X. A review on applications of computational methods in drug screening and design // Molecules. – 2020. – Vol. 25, No. 6. – P. 1375. DOI: 10.3390/molecules25061375
12. Kantrowitz J.T. Targeting serotonin 5-HT2A receptors to better treat schizophrenia: rationale and current approaches // CNS drugs. – 2020. – Vol. 34, No. 9. – P. 947–959. DOI: 10.1007/s40263-020-00752-2
13. Sharp T., Barnes N.M. Central 5-HT receptors and their function; present and future // Neuropharmacology. – 2020. – Vol. 177. – P. 108155. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108155
14. Kim S. A. 5-HT1A and 5-HT2A signaling, desensitization, and downregulation: serotonergic dysfunction and abnormal receptor density in schizophrenia and the prodrome // Cureus. – 2021. – Vol. 13, No. 6. – P. e15811. DOI: 10.7759/cureus.15811
15. Kossatz E., Diez-Alarcia R., Gaitonde S.A., Ramon-Duaso C., Stepniewski T.M., Aranda-Garcia D., Muneta-Arrate I., Tepaz E., Saen-Oon S., Soliva R., Shahraki A. G protein-specific mechanisms in the serotonin 5-HT2A receptor regulate psychosis-related effects and memory deficits // Nat Commun. – 2024. – Vol. 16, No. 1. – P. 4307. DOI: 10.1038/s41467-024-48196-2
16. Romeo B., Willaime L., Rari E., Benyamina A., Martelli C. Efficacy of 5-HT2A antagonists on negative symptoms in patients with schizophrenia: a meta-analysis // Psych Res. – 2023. – Vol. 321. – P. 115104. DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115104
17. Ayyar P., Ravinder J.R. Animal models for the evaluation of antipsychotic agents // Fundam Clin Pharmacol. – 2023. – Vol. 37, No. 3. – P. 447–460. DOI: 10.1111/fcp.12855
18. Floresta G., Abbate V. Machine learning vs. field 3D-QSAR models for serotonin 2A receptor psychoactive substances identification // RSC advances. – 2021. – Vol. 11, No. 24. – P. 14587–14595. DOI: 10.1039/d1ra01335a
19. Łapińska N., Pacławski A., Szlęk J., Mendyk A. Integrated QSAR Models for Prediction of Serotonergic Activity: Machine Learning Unveiling Activity and Selectivity Patterns of Molecular Descriptors // Pharmaceutics. – 2024. – Vol. 16, No.3. – P. 349. DOI: 10.3390/pharmaceutics16030349
20. Ma M., Yang Y., Du G., Dai Y., Zhu X., Wang W., Xu H., Zhang J., Zheng L., Zou F., Yang H., Liu B., Liu W., Ye L., Zhang R., Tian J. Improving the treatment of Parkinson's disease: Structure-based development of novel 5-HT2A receptor antagonists/inverse agonists // Eur J Med Chem. – 2022. – Vol. 234. – P. 114246. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114246
21. Schmidt C.J., Sorensen S.M., Kenne J.H., Carr A.A., Palfreyman M.G. The role of 5-HT2A receptors in antipsychotic activity // Life Sci. – 1995. – Vol. 56, No. 25. – P. 2209–2222. DOI: 10.1016/0024-3205(95)00210-W

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

22. Kehne J.H., Baron B.M., Carr A.A., Chaney S.F., Elands J., Feldman D.J., Widmaier C. Preclinical characterization of the potential of the putative atypical antipsychotic MDL 100,907 as a potent 5-HT2A antagonist with a favorable CNS safety profile // J Pharmacol Exp Ther. – 1996. – Vol. 277, No. 2. – P. 968–981.
23. Balsara J.J., Jadhav S.A., Gaonkar R.K., Gaikwad R.V., Jadhav J.H. Effects of the antidepressant trazodone, a 5-HT 2A/2C receptor antagonist, on dopamine-dependent behaviors in rats // Psychopharmacology. – 2005. – Vol. 179. – P. 597–605. DOI: 10.1007/s00213-004-2095-0
24. Young K.A., Zavodny R., Hicks P.B. Effects of serotonergic agents on apomorphine-induced locomotor activity // Psychopharmacology. – 1993. – Vol. 110. – P. 97–102. DOI: 10.1007/BF02246956
25. Tsartsalis S., Tournier B.B., Gloria Y., Millet P., Ginovart N. Effect of 5-HT2A receptor antagonism on levels of D2/3 receptor occupancy and adverse behavioral side-effects induced by haloperidol: a SPECT imaging study in the rat // Transl Psychiatry. – 2021. – Vol. 11, No.1. – P. 51. DOI: 10.1038/s41398-020-01179-5
26. Casey A.B., Cui M., Booth R.G., Canal C.E. “Selective” serotonin 5-HT2A receptor antagonists // Biochem Pharmacology. – 2022. – Vol. 200. – P. 115028. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115028
27. Sakaue M., Ago Y., Sowa C., Sakamoto Y., Nishihara B., Koyama Y., Baba A., Matsuda T. Modulation by 5-HT2A receptors of aggressive behavior in isolated mice // Japanese journal of pharmacology. – 2002. – T. 89, No. 1. – P. 89–92. DOI: 10.1254/jjp.89.89
28. Idova G.V., Alperina E.L., Zhukova E.N., Cheido M.A., Kozhemyakina R.V. Role of 5-HT2A receptors in immunomodulation in animal models of aggressive behavior // Pharmacology & Pharmacy. – 2016. – Vol. 7, No. 08. – P. 313. DOI: 10.4236/pp.2016.78038

АВТОРЫ

Калитин Константин Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории метаботропных лекарственных средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории «Синаптическая биология» (Приоритет-2030) ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет». ORCID ID: 0000-0002-0079-853X. E-mail: kkonst8@ya.ru

Муха Ольга Юрьевна — ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории метаботропных лекарственных средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0429-905X. E-mail: olay.myha14@gmail.com

Войнов Виктор Борисович — доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории «Синаптическая биология» (Приоритет-2030) ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет». ORCID ID: 0000-0002-0242-6270. E-mail: vvoynov@sfedu.ru

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

RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-171-183

УДК 616.5-089-74

Check for updates

CC BY

Исследование эффективности лекарственных препаратов лираглутида на модели индуцированного метаболического синдрома у экспериментальных животных

А.А. Андреев-Андриевский[1, 2], М.А. Машкин[1], М. Ваннус[1], О.В. Фадеева[3], Ю.Г. Казаишвили[4], Д.В. Куркин[5, 6], К.Я. Заславская[7], П.А. Белый[5], А.В. Таганов[8], Е.А. Рогожина[9], К.Н. Корянова[8, 10], Е.С. Мищенко[10], Т.Г. Бодрова[5], В.С. Щербакова[4]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Государственный научный центр Российской Федерации –
Институт медико-биологических проблем Российской академии наук,
Россия, 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, д. 76А
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
Россия, 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1
[3] Общество с ограниченной ответственностью
«Научно-исследовательский институт митоинженерии МГУ»
Россия, 119234, г. Москва, тер Ленинские Горы, д. 1 стр. 75-а, эт. 1, пом. II, ком. 17
[4] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4
[5] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4
[6] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1
[7] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва»
Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68
[8] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного
профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
[9] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«МИРЭА – Российский технологический университет»,
Россия, 119454, г. Москва, пр-кт Вернадского, д. 78
[10] Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 357532, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

E-mail: victoria_kaptar@mail.ru

Получена 01.11.2024 После рецензирования 17.06.2025 Принята к печати 15.07.2025

На сегодняшний день наблюдается ежегодный рост темпов распространенности ожирения и избыточной массы тела во всем мире. Данная проблема приобретает особую актуальность, поскольку эти состояния служат ключевыми факторами риска развития целого ряда сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, включая сахарный

Для цитирования: А.А. Андреев-Андриевский, М.А. Машкин, М. Ваннус, О.В. Фадеева, Ю.Г. Казаишвили, Д.В. Куркин, К.Я. Заславская, П.А. Белый, А.В. Таганов, Е.А. Рогожина, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, Т.Г. Бодрова, В.С. Щербакова. Исследование эффективности лекарственных препаратов лираглутида на модели индуцированного метаболического синдрома у экспериментальных животных. *Фармация и фармакология.* 2025;13(3):171-183. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-3-171-183

© А.А. Андреев-Андриевский, М.А. Машкин, М. Ваннус, О.В. Фадеева, Ю.Г. Казаишвили, Д.В. Куркин, К.Я. Заславская, П.А. Белый, А.В. Таганов, Е.А. Рогожина, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, Т.Г. Бодрова, В.С. Щербакова, 2025

For citation: A.A. Andreev-Andrievsky, M.A. Mashkin, M. Wannouss, O.V. Fadeeva, Yu.G. Kazaishvili, D.V. Kurkin, K.Ya. Zaslavskaya, P.A. Bely, A.V. Taganov, E.A. Rogozhina, K.N. Koryanova, E.S. Mishchenko, T.G. Bodrova, V.S. Shcherbakova. The efficacy of liraglutide-based drugs on the model of induced metabolic syndrome in experimental animals. *Pharmacy & Pharmacology.* 2025;13(3):171-183. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-3-171-183

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

диабет 2 типа (СД2). На территории РФ в качестве агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида первого типа (ГПП-1) были представлены препараты, действующее вещество которых производилось исключительно биотехнологическим путём. Важно отметить, что так же одним из альтернативных способов получения аналогов ГПП-1 является твердофазный химический синтез. Существенным преимуществом данного метода перед биотехнологическим синтезом является исключение спонтанных замен аминокислот и отсутствие характерных для химического метода синтеза примесей.

Цель. Оценить биологическую активность российского лекарственного препарата лираглутида (Энлигрия®, раствор для подкожного введения, 6 мг/мл, ООО «ПРОМОМЕД РУС»), полученного методом химического синтеза, и зарубежного референтного препарата (Саксенда®, раствор для подкожного введения, 6 мг/мл, НовоНордиск А/С), полученного биотехнологическим путём.

Материалы и методы. Эффективность препаратов лираглутида оценивали на модели индуцированного метаболического синдрома у мышей CBA×C57BL/6 SPF-категории (*n*=36, возраст 6 мес.) по изменению показателей массы тела, потребления корма, уровня глюкозы и липидов в крови, а также массы жировой ткани.

Результаты. По результатам проведённого исследования было показано, что препараты Энлигрия® и Саксенда® имеют сопоставимые параметры эффективности и статистически значимо (p <0,05) снижают массу тела (13,6±2,1 и 13,3±3,3%, соответственно), уровень глюкозы (18±3 и 16±9%), триглицеридов (32±12 и 40±18%) и холестерина (16±7 и 18±9%) в крови. Препарат Энлигрия® снижал массу структурного подкожного жира на 32±3% (p <0,0001), а висцерального жира на 34±4% (p <0,0001). Исследуемые препараты лираглутида показали выраженное гипогликемическое действие, наблюдавшееся во всех диапазонах исследуемых доз. Наблюдаемый гипогликемический эффект носил дозозависимый характер.

Заключение. Результаты работы свидетельствуют о высокой эффективности синтетического препарата Энлигрия®, выраженной в снижении массы тела и улучшении метаболических параметров.

Ключевые слова: агонист ГПП-1; лираглутид; пептид; метаболический синдром; сахарный диабет 2 типа; ожирение; снижение массы тела; глюкоза; липиды; эксперимент

Список сокращений: ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид первого типа; ДПП-4 — дипептидилпептидаза 4; ИМТ — индекс массы тела; МТ — масса тела; СД2 — сахарный диабет второго типа; ФР — физиологический раствор; EC_{50} — полуэффективная концентрация.

The efficacy of liraglutide-based drugs on the model of induced metabolic syndrome in experimental animals

A.A. Andreev-Andrievsky[1, 2], M.A. Mashkin[1], M. Wannouss[1], O.V. Fadeeva[3], Yu.G. Kazaishvili[4], D.V. Kurkin[5, 6], K.Ya. Zaslavskaya[7], P.A. Bely[5], A.V. Taganov[8], E.A. Rogozhina[9], K.N. Koryanova[8, 10], E.S. Mishchenko[10], T.G. Bodrova[5], V.S. Shcherbakova[4]

[1] Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences,
76A Khoroshevskoe Hwy, Moscow, Russia, 123007
[2] Lomonosov Moscow State University,
1 Leninskie Gory, Moscow, Russia, 119991
[3] Research Institute of Mitoengineering of Moscow State University,
2, Leninskiye Gory, bldg.1, Moscow, Russia, 119234
[4] Tver State Medical University,
4 Sovetskaya Str., Tver, Russia, 170100
[5] Russian University of Medicine,
4 Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russia, 127006
[6] Volgograd State Medical University
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066
[7] National Research Ogarev Mordovia State University,
68 Bolshevistskaya Str., Saransk, Russia, 430005
[8] Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
2/1 Barrikadnaya Str., Moscow, Russia, 125993
[9] MIREA, Russian Technological University,
78 Vernadsky Ave., Moscow, Russia, 119454
[10] Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University,
11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

E-mail: victoria_kaptar@mail.ru

Received 01 Nov 2024 After peer review 17 June 2024 Accepted 15 July 2024

Today, there is an annual increase in the prevalence of obesity and overweight worldwide. This problem is becoming particularly relevant, since these conditions serve as key risk factors for the development of a number of cardiovascular

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

RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-171-183

and metabolic disorders, including type 2 diabetes mellitus (T2DM). On the territory of the Russian Federation, drugs were presented as agonists of glucagon-like peptide of the first type (GLP-1) receptors, the active substance of which was produced exclusively by biotechnological means. It is important to note that solid-phase chemical synthesis is also one of the alternative methods for obtaining GLP-1 analogues. A significant advantage of this method over biotechnological synthesis is the exclusion of spontaneous amino acid substitutions and the absence of impurities characteristic of this method.

The aim. Evaluation of the biological activity of the domestic medicinal product liraglutide (Enligria®, solution for subcutaneous administration, 6 mg/ml, PROMOMED RUS LLC), obtained by chemical synthesis, and a foreign reference drug (Saxenda®, solution for subcutaneous administration, 6 mg/ml, NovoNordisk A/C), obtained biotechnologically.

Materials and methods. The effectiveness of liraglutide preparations was evaluated using a model of induced metabolic syndrome in CBA×C57BL/6 SPF mice (*n*=36, age 6 months) according to changes in body weight, feed intake, blood glucose and lipid levels, and adipose tissue mass.

Results. According to the results of the study, it was shown that Enligria® and Saxenda® drugs have comparable efficacy parameters and statistically significantly (p <0.05) reduce body weight (13.6±2.1% and 13.3±3.3%, respectively), glucose levels (18±3% and 16±9%), triglycerides (32±12% and 40±18 %) and cholesterol (16±7% and 18±9%) in the blood. Enligria® reduced the mass of structural subcutaneous fat by 32±3% (p <0.0001), and visceral fat by 34±4% (p <0.0001). The studied liraglutide preparations showed a pronounced hypoglycemic effect, observed in all dose ranges. The observed hypoglycemic effect was dose-dependent.

Conclusion. The results of the work indicate the high effectiveness of the synthetic drug Enligria®, which is expressed in reducing body weight and improving metabolic parameters.

Keywords: GLP-1 agonist; liraglutide; peptide; metabolic syndrome; type 2 diabetes mellitus; obesity; weight loss; glucose; lipids; experiment

Abbreviations: GLP-1 — glucagon-like peptide of the first type; DPP-4 — dipeptidyl peptidase 4; BMI — body mass index; BW — body weight; T2DM — type 2 diabetes mellitus; SS — saline solution; EC_{50} — half maximal effective concentration.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение относится к одной из важнейших проблем здравоохранения. Согласно данным ВОЗ, в настоящее время на нашей планете насчитывается более 1,6 млрд человек старше 15 лет с избыточной массой тела (индекс массы тела [ИМТ]=25,0–29,0 кг/м^2) и более 400 млн человек, страдающих ожирением (ИМТ >30 кг/м^2) [1–3]. Установлено существование эпидемиологической связи между избыточной массой тела и сахарным диабетом второго типа (СД2): свыше 75% случаев заболевания ассоциируется с избыточной массой тела и ожирением. Более 50% пациентов с диагнозом СД2 имеют ИМТ >30 кг/м^2 [1, 3]. Важно отметить, что у лиц с избыточной массой тела и ожирением также значительно чаще диагностируются гипертензия (34–64%), заболевания желчного пузыря (35–45%) и остеоартрит (5–17%) [4].

За прошедшее десятилетие возможности лечения ожирения и СД2 значительно расширились в связи с появлением нового класса лекарственных препаратов — агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Ранее на фармацевтическом рынке в качестве агонистов рецепторов ГПП-1 были представлены препараты, действующее вещество которых производилось исключительно биотехнологическим путём [5]. Однако недостатки биотехнологического производства, в том числе, необходимость обеспечения генетической стабильности штаммов-продуцентов и потенциальный риск развития неблагоприятных иммунных реакций, продемонстрировали потребность в изучении и разработке альтернативных способов получения агонистов рецепторов ГПП-1. Одним из альтернативных способов получения аналогов ГПП-1 является химический синтез [1, 4, 6]. Современные автоматизированные системы направленного синтеза позволяют получать линейные пептиды длинной до 100 аминокислот. Существенным преимуществом данного метода является исключение спонтанных замен аминокислотной последовательности, характерных для биотехнологического синтеза, и чистота продукта (отсутствуют примеси остаточных нуклеиновых кислот и белков продуцента), что исключает риск развития иммуногенности при сохранении эффективности, а также обеспечивает высокий профиль безопасности препарата[1] [7–9].

До недавнего времени в РФ были зарегистрированы только иностранные препараты из группы агонистов рецепторов ГПП-1: Саксенда® (МНН: лираглутид), Виктоза® (МНН: лираглутид) Оземпик® (МНН: семаглутид), являющиеся продуктами компании Ново Нордиск А/С (Дания). В сентябре 2023 года российской компанией «ПРОМОМЕД РУС» был зарегистрирован первый опрепарат лираглутида — Энлигрия®, раствор для подкожного введения, 6 мг/мл, РУ № ЛП-008822, действующее вещество которого получено синтетическим путём. На рисунке 1 представлена структура лираглутида.

[1] FDA. ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin Guidance for Industry. Guidance for Industry. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/andas-certain-highly-purified-synthetic-peptide-drug-products-refer-listed-drugs-rdna-origin

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

ЦЕЛЬЮ данной работы являлась сравнительная оценка фармакологической эффективности российского препарата лираглутида, полученного методом химического синтеза, и зарубежного референтного препарата, полученного биотехнологическим путём.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тест-система

Исследование проводилось с использованием автоматизированной платформы «Феномастер» (TSE Instruments, Германия) для получения статистически значимого эффекта в биологическом эксперименте согласно рекомендациям по доклиническим исследованиям[2]. В работе использовано 36 самцов мышей CBA×C57BL/6 возрастом 6 мес. SPF-категории производства Центра генетических ресурсов лабораторных животных ИЦиГ СО РАН. Длительность адаптации после получения из питомника составила более 14 сут. Мышей содержали группами по 2 особи в индивидуально вентилируемых клетках GM500 (Tecniplast, Италия) с площадью пола 500 см^2 и высотой 16 см. В качестве подстила использовали деревянную щепу лиственных пород (фракция 3, ИП Филонич, Россия). Смена клеток проводилась не реже, чем через каждые 3 нед. Температура в помещениях содержания животных составляла от 20 до 24°C, относительная влажность — от 30 до 70%. Световой режим прямой, 12-часовой, включение света в 09:00. Для обогащения среды обитания животным обеспечивали гнездовой материал и картонные укрытия. Поступающие к животным материалы стерилизовали автоклавированием.

В эксперименте использовали модель индуцированного диетой метаболического синдрома у мышей [6, 9, 10]. Животные в течение не менее 3 мес. получали высококалорийный корм (35% комбикорма Р-22 [Био-Про, Россия], 35% сгущенного молока, 30% топлёного говяжьего жира) и 30% фруктозный сироп. К моменту начала исследования мыши имели ИМТ=45–50 г и выраженный метаболический синдром, подтверждающийся глюкозотолерантным тестом. Животные были разделены на 3 экспериментальные группы по 12 особей в каждой.

Этическая экспертиза

Дизайн исследования и условия содержания животных выбирали согласно рекомендациям ЕЭК № 33 от 14.11.2023. На протяжении всего исследования животные имели неограниченный доступ к комбикорму и очищенной воде. Биоэтическая экспертиза плана исследования была проведена в Комиссии по биоэтике Института медико-биологических проблем РАН (Протокол № 648 от 28 сентября 2023 г. При обращении с животными соблюдали требования Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986).

Дизайн эксперимента

Распределение на экспериментальные группы

Мышей распределяли на экспериментальные группы методом рандомизации с использованием программного обеспечения GraphPad Prizm v. 8. В качестве элемента рандомизации использовали клетку.

Режим дозирования

Исследуемые препараты и физиологический раствор (ФР) вводили подкожно, в холку 1 р/сут, начиная с 1 дня эксперимента. Введение осуществляли при помощи инъекционных шприцев объёмом 0,5 мл с иглами G29 (всего 5 мл/кг).

Ввиду того, что подкожные инъекции, сами по себе, являются источником стресса для животных, в течение 1 нед эксперимента животных приучали к манипуляциям. Для этого ежедневно вводили 5 мл/кг ФР подкожно. Затем мышам опытной группы начинали вводить исследуемый препарат лираглутида («Энлигрия®, раствор для подкожного введения, 6 мг/мл», ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), мышам группы сравнения — коммерчески доступный препарат лираглутида («Саксенда®, раствор для подкожного введения, 6 мг/мл», НовоНордиск А/С, Дания), а мышам контрольной группы продолжали вводить ФР. Дозы препаратов лираглутида последовательно увеличивали, начиная с первой тестовой дозы — 0,1 мг/кг. Критерием для увеличения дозы считали отсутствие изменений массы тела (МТ) мышей более, чем на 2% за 3 сут. Препараты лираглутида и ФР вводили подкожно 1 р/сут в вечернее время (перед суточным пиком потребления корма). Продолжительность введения веществ составляла 21 день.

Продолжительность исследования

Эксперимент проводили с 10.08.2023 по 05.09.2023 г.

Продолжительность введения веществ составила 21 день. Всего за 21 день мыши получили 4 инъекции по 0,1 мг/кг, 9 инъекций по 0,2 мг/кг, 4 инъекции по 0,4 мг/кг и 5 инъекций по 0,8 мг/кг. Суммарно мыши получили по 7,8 мг/кг лирагулутида.

Прижизненные наблюдения

МТ мышей измеряли ежедневно, начиная с первого дня эксперимента, с точностью ±0,1 г при помощи весов ViBRA AJ-2200CE (Япония). Потребление корма и воды в клетках содержания проводили ежедневно, начиная с 1 дня эксперимента, по

[2] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва: Гриф и К, 2012. — 944 с. EDN: SDEWMP

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-171-183

разности масс выданного корма / воды и их остатков на следующие сутки (24±2 ч). Массу корма и поилок определяли с точностью ±0,1 г при помощи весов ViBRA AJ-2200CE (Япония). Глюкозу в крови (не натощак) измеряли до начала введения веществ и при каждой смене дозы при помощи портативного глюкометра OneTouch Verio Reflect (ЛайфСкан, Швейцария) и тест полосок к нему согласно инструкции производителя. Кровь для измерения в объёме 3–5 мкл получали хвостовой пункцией.

Эвтаназия

Эвтаназию мышей проводили путём ингаляции изофлураном с последующим обескровливанием. Мышей помещали в затравочную камеру для вводной анестезии (изофлуран 5%). После потери позы и урежения дыхания, не прекращая ингаляции изофлураном при помощи маски, мышам вскрывали грудную клетку и забирали максимально возможный объём крови (≈1 мл) из правого желудочка при помощи инъекционного шприца на 2 мл. В конце процедуры, чтобы гарантировать смерть животного, сердце отсекали от магистральных сосудов.

Сбор и манипуляции с образцами крови

Собранную кровь помещали в микропробирки с активатором свертывания и разделительным гелем. После свертывания, но не позднее, чем через 2 ч от взятия крови, отделяли сыворотку центрифугированием при 2500 g и комнатной температуре в течение 15 мин. Сыворотку декантировали в маркированные микропробирки на 1,5 мл, замораживали и сохраняли при температуре не выше минус 18°C до проведения анализа, но не дольше 1 мес.

Некропсия

В ходе некропсии проводили визуальную оценку жировых депо и иссекали внутренние органы для определения их массы.

Визуальная оценка жировых депо: осматривали подкожные жировые депо (межлопаточное, передние подкожные, плечевые, паховые и подколенное) и висцеральные (брыжеечное, околопочечные, перикардиальное, гонадальные). Каждое депо оценивали в баллах по следующей шкале: 0 — не выражено (жировая ткань практически отсутствует); 1 — умеренно выражено; 2 — хорошо выражено (жировой ткани много). Суммарный балл для животного рассчитывали, как сумму баллов для всех жировых депо.

В ходе некропсии иссекали и взвешивали (±1 мг, весы Vibra ALE323R, Япония) следующие органы: висцеральный жир, головной мозг, тимус, сердце, легкие, селезенка, поджелудочная железа, печень, почка, надпочечники, семенники, эпидидимисы, придаточный аппарат (комплекс простаты и семенных пузырьков), трёхглавая мышца голени.

Биохимическое исследование крови

В сыворотке анализировали концентрацию глюкозы, триглицеридов и холестерина. Анализ проводили на автоматическом анализаторе A25 (Biosystems, Испания) с использованием наборов реактивов и контрольных материалов Hospitex Diagnostics (Италия) согласно инструкции производителя реагентов.

Статистическая обработка

Анализ кривых «доза–эффект» проводили методом нелинейной регрессии. Для анализа данных использовали программное обеспечение MS Excel (v. 16.82, Microsoft Corp., США) и Prism (v. 10.2, GraphPad, США). Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±SD). Статистический анализ данных проводил с использованием методов дисперсионного анализа одно- (фактор «группа») и двухфакторного (факторы «группа» и «время») с последующими попарными сравнениями по Шидаку или Тьюки. Различия считали значимыми при p <0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изменение массы тела

Данные о МТ мышей представлены на рисунке 2. Приучение к процедуре подкожной инъекции сопровождалось некоторым снижением МТ (-6,4±0,3%). После 4 сут введения МТ стабилизировалась. Далее животным опытных групп начали вводить препарат T (исследуемый) или R (препарат сравнения), а мышам контрольной группы продолжили введение ФР. Введение препаратов лираглутида приводило к прогрессивному снижению МТ мышей опытных групп T и R, в то время как МТ мышей контрольной группы существенно не изменялась. Отличия МТ мышей контрольной и опытной группы достигали уровня статистической значимости с 4 дня введения препаратов (p <0,05) Максимальное снижение МТ составило 13,6±2,1 и 13,3±3,3% для T и R, соответственно.

Для анализа зависимости эффекта препаратов на МТ мышей от дозы были рассчитаны полуэффективные концентрации — EC_{50} (Рис. 2B). Полуэффективная концентрация для исследуемого препарата составляла 0,179 мг/кг (95% ДИ=0,152–0,235), для препарата сравнения — 0,156 мг/кг (95% ДИ=0,123–0,208). Величины EC_{50} для двух препаратов значимо не различались ($F_{(1,\ 114)}$=0,92, p=0,3406). Кривые «доза–эффект» были удовлетворительно (R^2≈0,8) описаны 4-параметрической логистической функцией. В табл. 1 представлены данные статистического анализа.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

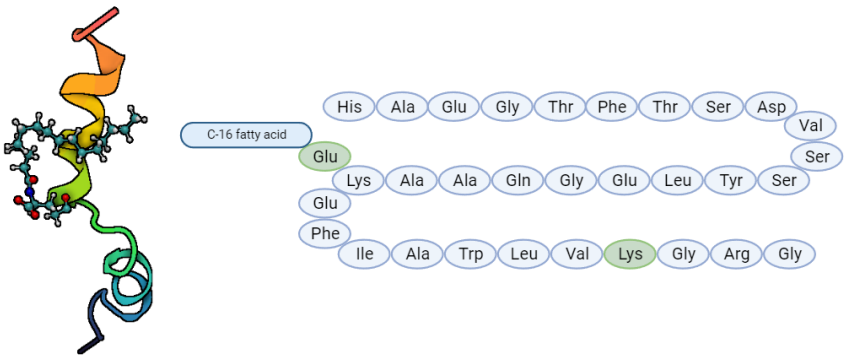


Рисунок 1 – Структура лираглутида

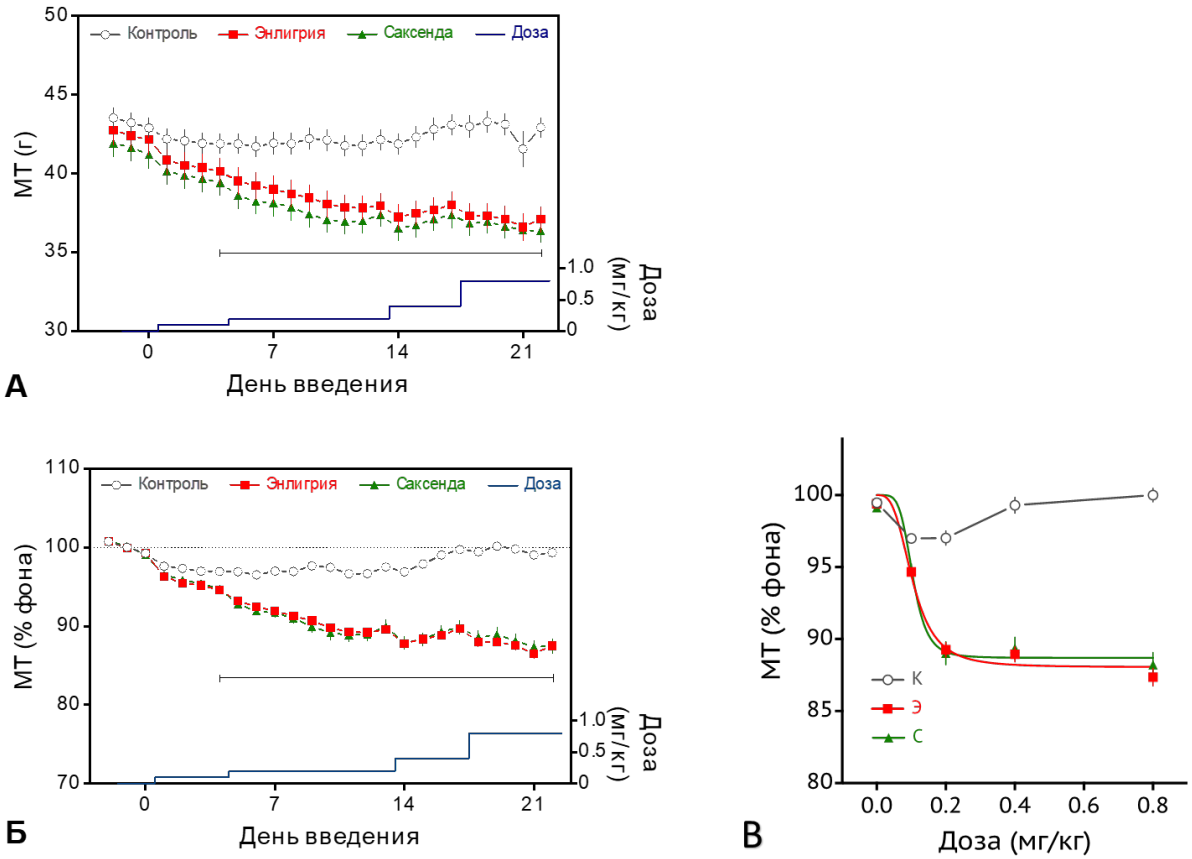


Рисунок 2 – Изменение массы тела животных

Примечание: А — изменение абсолютной массы тела; Б — изменение относительно массы тела (выражена в отношении к фоновым величинам, до начала введения веществ, во время приучения животных к подкожным инъекциям); В — зависимость массы тела от дозы вводимых препаратов. МТ — масса тела.

Таблица 1 – Данные дисперсионного анализа и последующих попарных сравнений изменения массы тела

Фактор	df1	df2	F-значение	*p*-значение
Срок × Группа (Interaction)	48	792	52,70	<0,0001
Срок (Time)	24	792	218,4	<0,0001
Группа (Group)	2	33	81,47	<0,0001

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-171-183

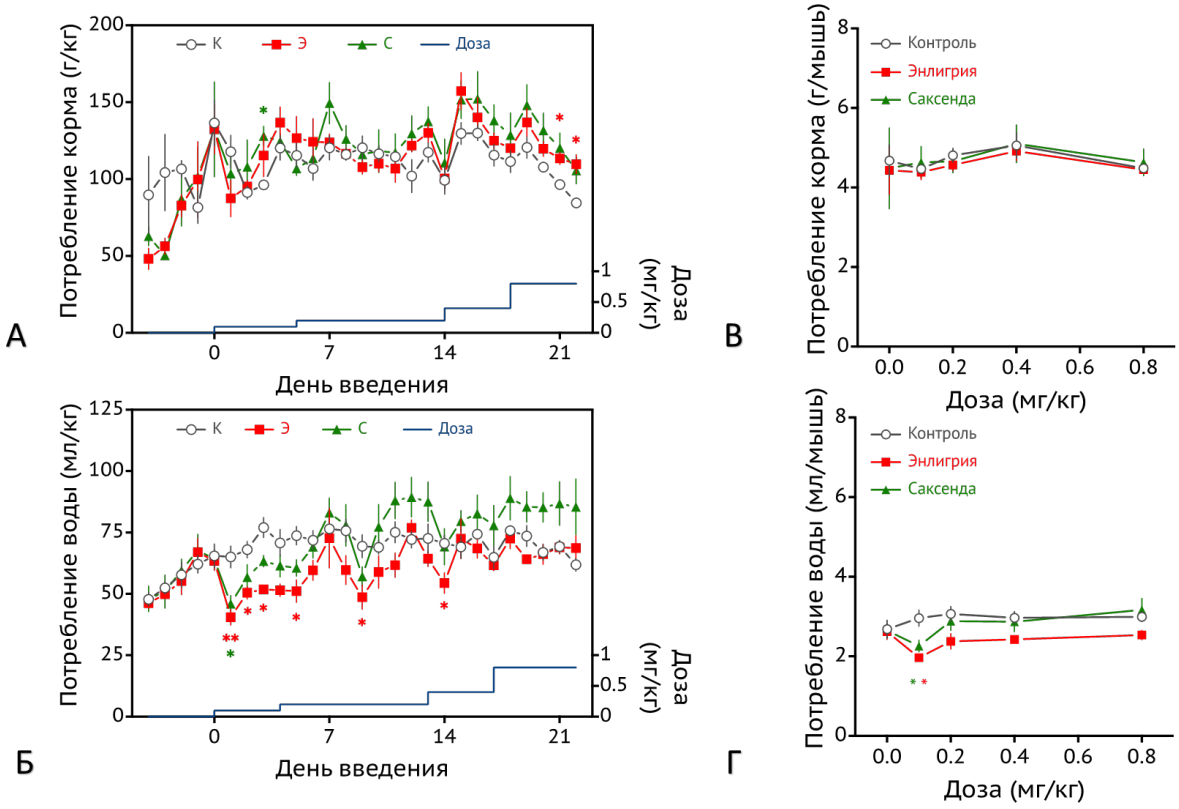


Рисунок 3 – Изменение количества потребления корма и воды животными

Примечание: Потребление корма (А) и воды (Б) в зависимости от и времени исследования. Зависимость потребления корма (В) и воды (Г) от дозы вводимого препарата. * — p <0,05; ** — p <0,01 (тест Тьюки). Э — Энлигрия®; С — Саксенда®; К— контроль.

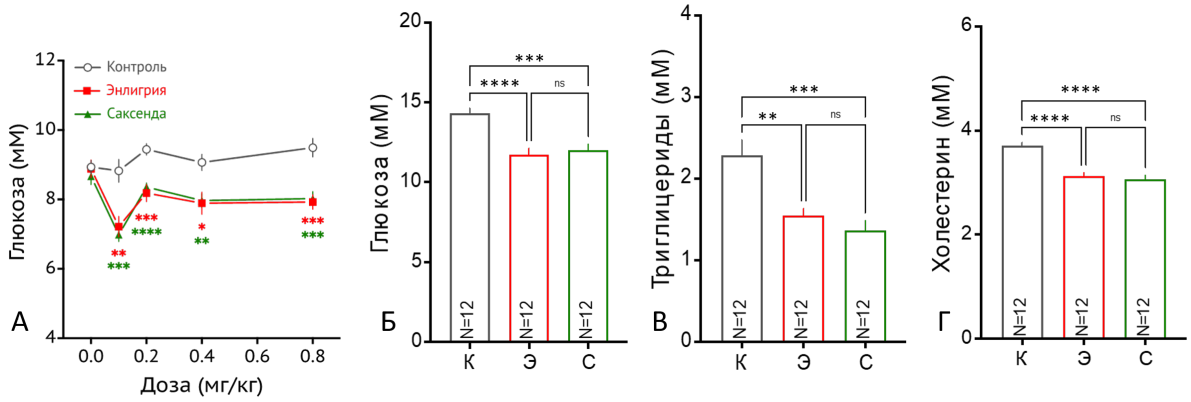


Рисунок 4 – Динамика изменения показателей крови у животных

Примечание: * — p <0,05; ** — p <0,01; *** — p <0,001; **** — p <0,0001; ns — не значимо (тест Тьюки).

Таблица 2 – Данные дисперсионного анализа и последующих попарных сравнений изменения потребления воды и корма

Блок данных	df1	df2	F	p-значение
Потребление корма – динамика во времени, межгрупповой анализ	2	9	0,50	0,6224
Потребление корма – зависимость от дозы, межгрупповой анализ	2	9	0,08	0,9219
Потребление воды – динамика во времени, межгрупповой анализ	2	9	2,94	0,1041
Потребление воды – зависимость от дозы, межгрупповой анализ	2	9	2,97	0,1021

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

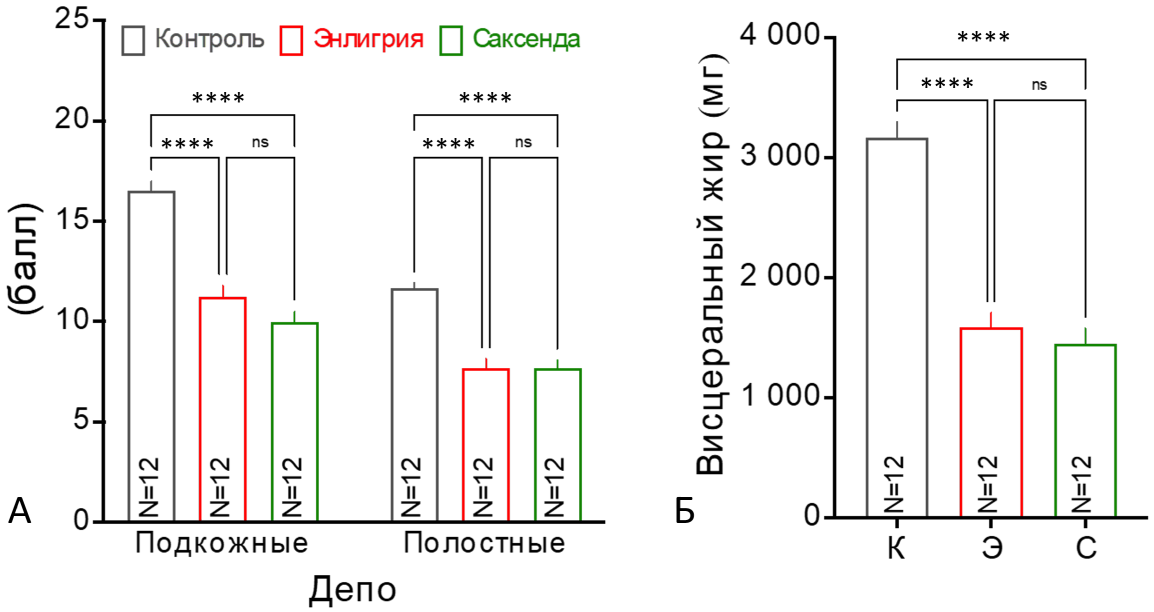


Рисунок 5 – Выраженность жировых депо по данным визуальной оценки (А) и массы висцерального жира (Б)

Примечание: **** — p <0,0001; ns — не значимо (тест Тьюки).

Таблица 3 – Показатели массы внутренних органов мышей (в мг), получавших препараты лираглутида 0,1–0,8 мг/кг или физиологический раствор

Орган / ткань	Контроль	«Энлигрия»	«Саксенда»	Статистические данные
Головной мозг	496±3	490±2	491±4	$F_{(2, 33)}$=0,94; p=0,4019
Сердце	173±3	149±4**** (-14±2 %)	151±3*** (-13±2 %)	$F_{(2, 33)}$=15,43; p <0,0001
Лёгкие	171±4	169±4	167±3	$F_{(2, 33)}$=0,26; p=0,7758
Почки	274±6	256±6	263±4	$F_{(2, 33)}$=2,65; p=0,0855
Печень	1890±61	1565±52*** (-17±3%)	1469±54**** (-22±3%)	$F_{(2, 33)}$=15,72; p <0,0001
Поджелудочная железа	239±6	262±10	261±9	$F_{(2, 33)}$=2,13; p=0,1347
Селезёнка	78,8±1,6	72,8±1,3* (-8±2%)	71,6±1,9** (-9±2%)	$F_{(2, 33)}$=5,69; p=0,0076
Трехглавая мышца голени	223±3	211±3* (-6±1%)	206±4** (-8±2%)	$F_{(2, 33)}$=6,19, p=0,0052
Семенник	113±1	116±2	115±2	$F_{(2, 33)}$=0,89; p=0,4207

Примечание: * — p <0,05; ** — p <0,01; *** — p <0,001; **** — p <0,0001; ns — не значимо (тест Тьюки). Для значимых отличий в скобках приведён величина показатель изменения массы органа в процентах относительно контрольной группы. Данные представлены в виде M±SD.

Потребление корма и воды

Количество потребляемого корма и воды животными экспериментальных групп T и R существенно не различалось (табл. 2). В ходе эксперимента, на начальном этапе введения препаратов, было отмечено снижение потребления воды у групп животных, получавших лираглутид, что установлено практически во всех токсикологических и фармакологических исследованиях (OECD 407/408/409, ICH M3[R2]). Тот факт, что в ходе эксперимента количество потребляемой воды контрольной и исследуемой группами имело схожие значения, свидетельствует об отсутствии системного эффекта.

Разница в изменения МТ между группами сравнения и контролем в ходе эксперимента также не наблюдалась (Рис. 3). В таблице 2 представлены данные статистического анализа.

Показатели крови

Концентрация глюкозы в крови (не натощак) снижалась после начала введения препаратов лираглутида, при этом выраженность снижения не зависела от исследуемого препарата и дозы (Рис. 4А). Концентрация глюкозы в крови мышей, получавших препараты T и R была снижена по сравнению с мышами контрольной группы на 18±3% (p <0,0001) и 16±9% (p <0,001), соответственно.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-171-183

Концентрации триглицеридов у мышей, получавших препараты T и R, к концу эксперимента снизились на 32±13% (p <0,01) и 33±18% (p <0,001), соответственно (Рис. 4Б и 4В). При введении исследуемых препаратов наблюдалось снижение концентрации холестерина относительно контрольной группы (p <0,0001). Так, для T препарата лираглутида данный показатель составил 17,7±6,8%, для R — 16,6±8,6% (Рис. 2Г). Биохимические показатели крови мышей, получавших препараты лираглутида не различались между собой.

Оценка количества жировой ткани

Выраженность снижения количества жировой ткани у получавших лираглутид мышей была неразличима как по данным визуальной оценки, так и по показателям массы висцерального жира.

Выраженность подкожных и висцеральных жировых депо при визуальной оценке существенно снижалась у получавших препараты T и R животных (Рис. 5А). Так, у получавших исследуемый препарат мышей, подкожные жировые депо были на 32±3% (p <0,0001), висцеральные на 34±4% (p <0,0001) менее выражены, чем у контрольных особей. У получавших препарат сравнения животных эти значения снизились, соответственно, на 39±3% (p <0,0001) и 34±4% (p <0,0001), чем у мышей, которым вводили ФР.

В ходе некропсии у мышей иссекали висцелярный жир (эпидидимальный, околопочечный) и определяли его массу. Масса жировой ткани у получавших препараты лираглутида мышей была резко снижена по сравнению с контрольными особями (Рис. 5 Б). У мышей, которым вводили исследуемый препарат, снижение массы жировой ткани составило 50±14% (p <0,0001), у получавших препарат сравнения животных — 54±14% (p <0,0001).

Масса внутренних органов

В ходе некропсии иссекали и исследовали основные органы и ткани. Учитывая существенные различия в массе животных, а также то, что масса большинства внутренних органов аллометрически пропорциональны тощей (без жировой ткани), а не общей МТ. Для анализа массы внутренних органов были использованы данные об абсолютной массе, а не массовые коэффициенты. Масса головного мозга, лёгких, поджелудочной железы, семенников, надпочечников у мышей, получавших препараты лираглутида, не отличалась от значений группы контроля, что свидетельствует о безопасности терапии (табл. 3). Масса печени, сердца, селезёнки и трёхглавой мышцы голени у групп животных, получавших препараты T и R, были меньше, чем у контрольных особей, что свидетельствует о положительном эффекте препарата в отношении уменьшения количества висцерального жира, ассоциированного с развитием осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

ГПП-1 является одним из наиболее важных и изученных инкретиновых гормонов, отвечающих за гомеостаз глюкозы при её поступлении в организм с пищей [10–12]. Установлено, что до 70% глюкозозависимой секреции инсулина обусловлена именно инкретиновым эффектом. В норме эндогенные ГПП-1 синтезируются в L-клетках кишечника в ответ на приём пищи.

Известно, что при СД2 инкретиновый эффект снижен, чем обусловлен терапевтический потенциал сахароснижающих средств, восстанавливающих инкретиновый эффект [1]. Важно отметить, что вырабатываемый клетками кишечника ГПП-1 активирует рецепторы, расположенные на сенсорных нейронах блуждающего нерва, посредством чего регулируется активность различных областей мозга. Кроме того, рецепторы ГПП-1 экспрессируются в разных областях головного мозга, где ГПП-1 ведёт себя как нейропептид, участвующий в различных специфических эффектах, включая контроль аппетита, потребление воды и стрессовую реакцию [3].

В клинических исследованиях у пациентов с СД2 благоприятные эффекты нативного ГПП-1 были ограничены коротким периодом полувыведения, который составляет примерно 2–5 мин, за счёт их деградации ферментом дипептидилпептидазой 4 (ДПП-4). Для снижения воздействия фермента были разработаны устойчивые к ДПП-4 агонисты ГПП-1, конъюгированные липидом, например, такие как лираглутид [7, 10–13]. Лираглутид представляет собой пептид на 97% гомологичный нативному гормону по составу аминокислот, и модифицированный 16-углеродным остатком жирной кислоты, путём его присоединения через глутаминовый спейсер к ε-аминогруппе лизина (ε-Lys^{26}). Данное строение обеспечивает защиту от ДПП-4, и, как следствие, пролонгацию активности [14, 15].

В настоящем исследовании *in vivo* была изучена эффективность российского препарата лираглутида (Энлигрия®), действующее вещество которого получено методом химического синтеза, и коммерчески доступного зарубежного аналога (Саксенда®), действующее вещество которого получено биотехнологическим путём.

Результаты исследования показали, что у мышей с избыточной МТ, получавших лираглутид, наблюдалось выраженное снижение МТ в сравнении с контрольной группой. Снижение уровня жировой ткани было статистически значимым, с сопоставимыми результатами как для оригинального, так и для российского препарата. Уровень глюкозы в крови также снизился, что указало

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

на улучшение гликемического контроля. Кроме того, уровни триглицеридов и общего холестерина в крови продемонстрировали заметное снижение. Данные исследования подтверждают эффективность лираглутида как в оригинальном, так и в российском варианте в контексте лечения избыточной МТ и метаболических нарушений. Поскольку выраженность эффекта была схожа для обеих форм препаратов, что может говорить о высоком качестве российского аналога, что является важным аспектом для клинического применения в практике. Сравнение полуэффективных доз указывает на идентичные механизмы действия и равноценную биодоступность обоих препаратов.

В отличие от хорошо описанного в работе C. Verdich и соавт. для лираглутида подавления аппетита у людей, в нашей работе *in vivo* угнетения потребления корма не наблюдалось, в основе чего, вероятно, лежат видовые различия между мышами и человеческим организмом [16]. Ранее было показано, что одним из ведущих механизмов, опосредующих снижение МТ у мышей при активации рецепторов ГПП-1, является стимуляция симпатической нервной системы [17, 18] и опосредованное β3-адренорецепторами снижение депонирования жира адипоцитами белой жировой ткани [2, 19], а также индукция экспрессии термогенина, «побурение» жировой ткани [14, 20]. Эти наблюдения хорошо согласуются с полученными нами данными о существенном снижении массы жировых депо у получавших препараты лираглутида животных. Важно, что центральные эффекты агонистов ГПП-1 на метаболизм адипоцитов проявлялись при нормальной диете [19, 21].

Для исследуемых препаратов было обнаружено выраженное гипогликемическое действие, наблюдавшееся уже в наименьшей из исследованных нами доз — 0,1 мг/кг. Повышение дозы лираглутида не сопровождалось повышением гипогликемического эффекта. Можно предположить, что уже 0,1 мг/кг пептида являлось насыщающей концентрацией для периферических (в поджелудочной железе) рецепторов ГПП-1, в то время как меньшая биодоступность лираглутида для центральных рецепторов ввиду низкого проникновения через гематоэнцефалический барьер [22, 23] приводила к постепенному увеличению центрального действия лираглутидов с увеличением дозы и прогрессивному снижению МТ.

При исследовании внутренних органов мышей на 21 сут введения препаратов лираглутида было обнаружено существенное снижение массы печени. Печень мышей с ожирением содержит не менее ≈10% жира (до 30%) [24, 25]. Учитывая данные об усилении β-окисления жирных кислот в ряде тканей при активации периферических рецепторов ГПП-1, можно предполагать, что снижение массы печени было обусловлено снижением содержания жира [12, 26]. Полученные данные также подтверждают высокий потенциал агонистов рецепторов ГПП-1 в лечении неалкогольной жировой болезни печени. Мышцы содержат существенно меньше жировой ткани, что хорошо согласуется с менее выраженным снижением массы исследованной нами трёхглавой мышцы голени у получавших лираглутиды животных. В этой связи необходимо отметить, что агонисты рецепторов ГПП-1 препятствуют потере мышечной массы, подавляя экспрессию убиквитин лигаз и стимулируя дифференцировку мышечных клеток [27].

Для всех исследованных органов и тканей различия в эффектах препаратов лираглутида, полученных биотехнологическим и синтетическим путями, отсутствовали.

В результате проведённых нами ранее исследований собрано достаточное количество данных, подтверждающих аналогичность физико-химических и биологических свойств данных препаратов [2]. Верификация аминокислотной последовательности пептидов в обоих препаратах и определение интактной массы были проведены методом хромато-масс-спектрометрии (LC-MS). Методами обращено-фазовой и эксклюзионной ВЭЖХ подтверждена аналогичность профилей активного вещества, высокомолекулярных соединений и родственных примесей, содержащихся в препаратах. При этом содержание примесей в лираглутиде, полученном методом химического синтеза, было в 3,5 раза ниже, чем в оригинальном препарате, что подтверждает преимущества выбранной технологии производства субстанции [2]. Сопоставимость биологической активности препаратов была подтверждена в исследованиях *in vitro* на культуре клеток CHO-K1/GLP-1R (GenScript, США) [2]. В проведённом исследовании биоэквивалентности развития нежелательных явлений не наблюдалось, а переносимость исследуемых препаратов была оценена как «хорошая». При этом важно отметить, что для российского препарата не было отмечено случаев иммуногенности, что подтверждает снижение риска отсутствия эффективности терапии и высокий профиль безопасности препарата [2].

Таким образом, в результате проведённых исследований можно заключить, что лекарственный препарат Энлигрия® (МНН: лираглутид), раствор для подкожного введения, 6 мг/мл, ООО «ПРОМОМЕД РУС», и Саксенда® (МНН: лираглутид), раствор для подкожного введения, 6 мг/мл, НовоНордиск А/С, являются биоэквивалентными.

Ограничения исследования

Несмотря на то, что использование экспериментальной модели на мышах CBA×C57BL/6

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-171-183

для изучения метаболического синдрома может предоставить ценные данные, так же важно осознавать ограничения, которые могут влиять на валидность и обобщаемость результатов. Например, C57BL/6 мыши известны высоким риском развития ожирения и инсулинорезистентности при диете с высоким содержанием жиров, что может не отражать реакции других штаммов животных [28]. Данный факт может привести к тому, что результаты не будут применимы к более широкой популяции млекопитающих, включая людей. Также важно учитывать возможные комбинации диеты и среды обитания, которые могут влиять на поведение и физиологию животных. Например, наличие стрессоров, таких как социальное взаимодействие или условия содержания, могут существенно влиять на результаты, особенно в исследованиях, связанных с метаболическими нарушениями и ожирением [29]. Наконец, следует отметить, что различия в методах измерения массы жировой ткани, потребления пищи и других биохимических параметров могут влиять на сопоставимость данных. Например, различия в используемых биомаркерах для оценки уровня глюкозы и липидов могут приводить к различиям в интерпретации полученных данных [30].

Дальнейшие исследования с применением разнообразных моделей и увеличением размера выборки могут помочь в более точном понимании механизмов и эффекта терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительное исследование эффективности препаратов лираглутида, полученных биотехнологическим путём и методом направленного пептидного синтеза показало эквивалентность их биологической активности и безопасности. В данном исследовании подтверждена эффективность лираглутида как в оригинальном, так и в российском варианте в контексте лечения избыточной МТ и метаболических нарушений. Поскольку выраженность эффекта была схожа для обеих форм препаратов, это может говорить о высоком качестве россисйкого аналога, что является важным аспектом для клинического применения препарата. Сравнение полуэффективных доз указывает на идентичные механизмы действия и равноценную биодоступность для обоих препаратов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Доклиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «Промомед Рус». Спонсор не оказывал влияние на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Андреев-Андриевский — разработка концепции доклинического исследования, анализ и описание результатов, редактирование текста рукописи; К.Я. Заславская — анализ и подбор литературных источников, написание текста статьи; О.В. Фадеева — обсуждение дизайна и результатов исследования; П.А. Белый — реализация дизайна, обработка данных исследования; В.С. Щербакова, Е.А. Рогожина — обсуждение дизайна и результатов исследования; Т.Г. Бодрова — разработка дизайна и концепции исследования; Д.В. Куркин, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко — написание и редактирование текста статьи; Ю.Г. Казаишвили — разработка дизайна и концепции доклинического исследования; А.В. Таганов — поиск и анализ литературных источников; М. Ваннус —анализ и описание результатов; М.А. Машкин — подбор литературных источников, написание текста статьи. 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. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Никонова Т.В., Суркова Е.В., Кононенко И.В., Егорова Д.Н., Ибрагимова Л.И., Шестакова Е.А., Клефортова И.И., Скляник И.А., Ярек-Мартынова И.Я., Северина А.С., Мартынов С.А., Викулова О.К., Калашников В.Ю., Бондаренко И.З., Гомова И.С., Старостина Е.Г., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бардымова Т.П., Бондарь И.А., Валеева Ф.В., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Руяткина Л.А., Суплотова Л.А., Ушакова О.В., Халимов Ю.Ш. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. № 2S. – С. 4–102. DOI: 10.14341/DM12507
2. Аметов А.С., Шохин И.Е., Рогожина Е.А., Бодрова Т.Г., Невретдинова М.Е., Белый П.А., Заславская К.Я., Куркин Д.В., Корянова К.Н., Мищенко Е.С., Носков С.М. Российская разработка для лекарственной независимости в эндокринологии: сравнительный анализ биоэквивалентности, безопасности и переносимости первого отечественного лираглутида // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 255–276. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-255-276
3. Булгакова С.В., Романчук Н.П., Тренева Е.В.

Глюкагоноподобный пептид 1, головной мозг, нейродегенеративные заболевания: современный взгляд // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6, № 4. – С. 153–172. DOI: 10.33619/2414-2948/53/19

4. Крысанова В.С., Журавлева М.В., Сереброва С.Ю. Социальная и экономическая значимость избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации. Основные подходы к лечению ожирения // РМЖ. – 2015. – Т. 23, № 26. – С. 1534–1537. EDN VKGPGB.
5. Куркин Д.В., Макарова Е.В., Зверева В.И., Макарова А.Р., Бакулин Д.А., Маринчева О.В., Горбунова Ю.В., Колосов Ю.А., Крысанов И.С., Корянова К.Н., Галкина Д.А., Осадченко Н.А., Драй Р.В., Макаренко И.Е., Шуваева А.С. Динамика оборота сахароснижающих лекарственных препаратов в розничном сегменте фармацевтического рынка с 2020 по 2024 гг. // Фармация и фармакология. – 2025. – Т. 13, № 2. – С. 84–97. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-84-97
6. Zhou J.Y., Poudel A., Welchko R., Mekala N. Chandramani-Shivalingappa P., Rosca M.G., Li L. Liraglutide improves insulin sensitivity in high fat diet induced diabetic mice through multiple pathways // Eur J Pharmacol. – 2019. – Vol. 861. – P. 172594. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172594
7. Шестакова М.В., Юдович Е.А. Дулаглутид – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 для введения один раз в неделю в моно- и комбинированной терапии СД 2 типа: обзор программы клинических исследований AWARD // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 220–230. DOI: 10.14341/DM20151S1-112
8. Wang L., Wang N., Zhang W., Cheng X., Yan Z., Shao G., Wang X., Wang R., Fu C. Therapeutic peptides: current applications and future directions // Signal Transduct Target Ther. – 2022. – Vol. 7, No. 1. – P. 48. DOI: 10.1038/s41392-022-00904-4
9. Baggio L.L., Drucker D.J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132, No. 6. – P. 2131–2157. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.054
10. Adams J.M., Pei H., Sandoval D.A., Seeley R.J., Chang R.B., Liberles S.D., Olson D.P. Liraglutide Modulates Appetite and Body Weight Through Glucagon-Like Peptide 1 Receptor-Expressing Glutamatergic Neurons // Diabetes. – 2018. – Vol. 67, No.8. – P. 1538–1548. DOI: 10.2337/db17-1385
11. Bacharach S.Z., Tordoff M.G., Alhadeff A.L. Glucose Sensing in the Hepatic Portal Vein and Its Role in Food Intake and Reward // Cell Mol Gastroenterol Hepatol. – 2023. – Vol. 16, No. 2. – P. 189–199. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.03.012
12. Ahrén B. Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment // Curr Diab Rep. – 2003. – Vol. 3, No. 5. – P. 365–372. DOI: 10.1007/s11892-003-0079-9
13. Салухов В.В., Ильинская Т.А., Минаков А.А. Влияние современной сахароснижающей терапии на массу тела у больных сахарным диабетом 2 типа // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 39–52. DOI: 10.33029/2304-9529-2022-11-1-39-52
14. Drucker D.J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1 // Cell Metab. – 2018. – Vol. 27, No. 4. – P. 740–756. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.03.001
15. Drucker D.J., Dritselis A., Kirkpatrick P. Liraglutide // Nat Rev Drug Discov. – 2010. – Vol. 9, No. 4. – P. 267–268. DOI: 10.1038/nrd3148
16. Verdich C., Flint A., Gutzwiller J.P., Näslund E., Beglinger C., Hellström P.M., Long S.J., Morgan L.M., Holst J.J., Astrup A. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans // J Clin Endocrinol Metab. – 2001. – Vol. 86, No. 9. – P. 4382–4389. DOI: 10.1210/jcem.86.9.7877
17. Falk S., Petersen J., Svendsen C., Romero-Leguizamón C.R., Jørgensen S.H., Krauth N., Ludwig M.Q., Lundø K., Roostalu U., Skovbjerg G., Nielsen D.A.G., Ejdrup A.L., Pers T.H., Dmytriyeva O., Hecksher-Sørensen J., Gether U., Kohlmeier K.A., Clemmensen C. GLP-1 and nicotine combination therapy engages hypothalamic and mesolimbic pathways to reverse obesity // Cell Rep. – 2023. – Vol. 42, No. 5. – P. 112466. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112466
18. Greenwood M.P., Greenwood M., Bárez-López S., Hawkins J.W., Short K., Tatovic D., Murphy D. Osmoadaptive GLP-1R signalling in hypothalamic neurones inhibits antidiuretic hormone synthesis and release // Mol Metab. – 2023. – Vol. 70. – P. 101692. DOI: 10.1016/j.molmet.2023.101692
19. Nogueiras R., Pérez-Tilve D., Veyrat-Durebex C., Morgan D.A., Varela L., Haynes W.G., Patterson J.T., Disse E., Pfluger P.T., López M., Woods S.C., DiMarchi R., Diéguez C., Rahmouni K., Rohner-Jeanrenaud F., Tschöp M.H. Direct control of peripheral lipid deposition by CNS GLP-1 receptor signaling is mediated by the sympathetic nervous system and blunted in diet-induced obesity // J Neurosci. – 2009. – Vol. 29, No. 18. – P. 5916–5925. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5977-08.2009
20. Gaspar R.S., Delafiori J., Zuccoli G., Carregari V.C., Prado T.P., Morari J., Sidarta-Oliveira D., Solon C.S., Catharino R.R., Araujo E.P., Martins-de-Souza D., Velloso L.A. Exogenous succinate impacts mouse brown adipose tissue mitochondrial proteome and potentiates body mass reduction induced by liraglutide // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2023. – Vol. 324, No. 3. – P. E226–E240. DOI: 10.1152/ajpendo.00231.2022
21. Le T.D.V., Fathi P., Watters A.B., Ellis B.J., Besing G.K., Bozadjieva-Kramer N., Perez M.B., Sullivan A.I., Rose J.P., Baggio L.L., Koehler J., Brown J.L., Bales M.B., Nwaba K.G., Campbell J.E., Drucker D.J., Potthoff M.J., Seeley R.J., Ayala J.E. Fibroblast growth factor-21 is required for weight loss induced by the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide in male mice fed high carbohydrate diets // Mol Metab. – 2023. – Vol. 72. – P. 101718. DOI: 10.1016/j.molmet.2023.101718
22. Imbernon M., Saponaro C., Helms H.C.C., Duquenne M., Fernandois D., Deligia E., Denis R.G.P., Chao D.H.M., Rasika S., Staels B., Pattou F., Pfrieger F.W., Brodin B., Luquet S., Bonner C., Prevot V. Tanycytes control hypothalamic liraglutide uptake and its anti-obesity actions // Cell Metab. – 2022. – Vol. 34, No. 7. – P. 1054–1063.e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.06.002
23. Lee T.S., Park E.J., Choi M., Oh H.S., An Y., Kim T., Kim T.H., Shin B.S., Shin S. Novel LC-MS/MS analysis of the GLP-1 analog semaglutide with its application to pharmacokinetics and brain distribution studies in rats // J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. – 2023. – Vol. 1221. – P. 123688. DOI: 10.1016/j.jchromb.2023.123688
24. Garbow J.R., Lin X., Sakata N., Chen Z., Koh D., Schonfeld G. In vivo MRS measurement of liver lipid levels in mice // J Lipid Res. – 2004. – Vol. 45, No. 7. – P. 1364–1371. DOI: 10.1194/jlr.D400001-JLR200
25. Leporq B., Lambert S.A., Ronot M., Boucenna I., Colinart P., Cauchy F., Vilgrain V., Paradis V., Van Beers B.E. Hepatic fat fraction and visceral adipose tissue fatty acid

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-171-183

composition in mice: Quantification with 7.0T MRI // Magn Reson Med. – 2016. – Vol. 76, No. 2. – P. 510–518. DOI: 10.1002/mrm.25895
26. McKay N.J., Kanoski S.E., Hayes M.R., Daniels D. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists suppress water intake independent of effects on food intake // Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. – 2011. – Vol. 301, No. 6. – P. R1755–1764. DOI: 10.1152/ajpregu.00472.2011
27. Fan D., Wang Y., Liu B., Yin F. Hypoglycemic drug liraglutide alleviates low muscle mass by inhibiting the expression of MuRF1 and MAFbx in diabetic muscle atrophy // J Chin Med Assoc. – 2023. – Vol. 86, No. 2. – P. 166–175. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000807
28. Dissard R., Klein J., Caubet C., Breuil B., Siwy J., Hoffman J., Sicard L., Ducassé L., Rascalou S., Payre B., Buléon M., Mullen W., Mischak H., Tack I., Bascands J.L., Buffin-Meyer B., Schanstra J.P. Long term metabolic syndrome induced by a high fat high fructose diet leads to minimal renal injury in C57BL/6 mice // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, No. 10. – P. e76703. DOI: 10.1371/journal.pone.0076703
29. Khalikova D., An'kov S., Zhukova N., Tolstikova T., Popov S., Saiko A. Effect of the Composition of Leuzea and Cranberry Meal Extracts on Metabolic Processes in Norm and Pathology // Pharmaceuticals (Basel). – 2023. – Vol. 16, No. 5. – P. 768. DOI: 10.3390/ph16050768
30. Tukhovskaya E.A., Shaykhutdinova E.R., Pakhomova I.A., Slashcheva G.A., Goryacheva N.A., Sadovnikova E.S., Rasskazova E.A., Kazakov V.A., Dyachenko I.A., Frolova A.A., Brovkin A.N., Kaluzhsky V.E., Beburov M.Y., Murashev A.N. AICAR Improves Outcomes of Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Induced by High-Fat Diet in C57Bl/6 Male Mice // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23, No. 24. – P. 15719. DOI: 10.3390/ijms232415719

АВТОРЫ

Андреев-Андриевский Александр Александрович — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией фенотипирования животных ГНЦ РФ ИМБП РАН; старший научный сотрудник лаборатории общей физиологии и регуляторных пептидов, МГУ имени М.В. Ломоносова. ORCID ID: 0000-0002-1173-8153. E-mail: aaa@imbp.ru

Машкин Михаил Александрович — научный сотрудник лаборатории фенотипирования животных ГНЦ РФ ИМБП РАН. ORCID ID: 0000-0002-0612-5467. E-mail: mashkin.mikhail.alexandrovich@yandex.ru

Ваннус Мохаммад — младший научный сотрудник лаборатории фенотипирования животных ГНЦ РФ ИМБП РАН. ORCID ID: 0009-0003-5932-0498. E-mail: dr.vannous@gmail.com

Фадеева Ольга Владимировна — лаборант-исследователь отдела исследований на животных ИЦ ВЭК ООО «НИИ Митоинженерии МГУ». ORCID ID: 0000-0001-6833-8313. E-mail: ofadeeva@mitotech.ru

Казаишвили Юрий Георгиевич — кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0826-4177. E-mail: ykaza87@icloud.com

Куркин Денис Владимирович — доктор фармацевтических наук, доцент, директор научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: strannik986@mail.ru

Заславская Кира Яковлевна — ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Белый Петр Александрович — доктор медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru

Таганов Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ. ORCID ID: 0000-0001-5056-374X. E-mail: matis87177@yandex.ru

Рогожина Екатерина Алексеевна — соискатель кафедры биотехнологии и промышленной фармации, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет». ORCID ID: 0000-0002-3325-2605. E-mail: e.kate.rogozhina@gmail.com

Корянова Ксения Николаевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации ФПО ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; доцент кафедры фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1571-9301. E-mail: kskor-16@mail.ru

Мищенко Екатерина Сергеевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры токсикологической и аналитической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7778-8391. E-mail: ekaterina-mischenko1809@mail.ru

Бодрова Татьяна Геннадьевна — соискатель научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0001-0881-4880. E-mail: btatg@mail.ru

Щербакова Виктория Сергеевна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7251-8744. E-mail: victoria_kaptar@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

УДК 616-006.63

Check for updates

CC BY

Клинико-экономические преимущества применения лекарственного препарата сонидегиб в терапии 1 линии пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи

О.И. Ивахненко[1], В.В. Ряженов[1], М.Ю. Фролов[2], В.А. Рогов[2]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Россия, 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

E-mail: oii@hta-expert.ru

Получена 15.01.2025 После рецензирования 14.06.2025 Принята к печати 20.07.2025

Одним из ключевых факторов доступности современных методов лечения и выбора оптимальной терапии для пациентов являются клинико-экономические характеристики новых медицинских технологий.

Цель. Оценка клинико-экономической целесообразности применения препарата сонидегиб в условиях широкой клинической практики.

Материалы и методы. В качестве методологической основы применялись общенаучные методы исследования. Для проведения клинико-экономической оценки была разработана модель по типу «дерева решений». Клинико-экономическая оценка применения препарата сонидегиб проведена с позиции системы здравоохранения РФ: учитывались затраты на системную лекарственную терапию 1 линии пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи (мрБКРК).

Результаты. Сравнительный анализ эффективности по критерию «выживаемость без прогрессирования» (ВБП) выявил преимущество сонидегиба над висмодегибом: отношение шансов (ОШ) прогрессии заболевания у пациентов с мрБКРК через 12 мес. с момента начала терапии составило 0,27778 (95% ДИ 0,125–0,618, p=0,0017, Z=3,1423). Снижение риска прогрессирования при использовании сонидегиба по сравнению с висмодегибом составило 59,1% (ОР=0,409; 95% ДИ 0,229–0,732, p=0,0026, Z=3,013). Результаты проверки гипотезы о равенстве долей пациентов с мрБКРК без прогрессии заболевания через 12 мес. после начала терапии также подтвердили наличие статистически значимых различий в эффективности между двумя методами лечения в пользу сонидегиба (χ^2=9,2007, df=1, p=0,002419, 95% ДИ 0,09312–0,432132). При использовании сонидегиба в 1 линии терапии потребуется 2,53 млн руб. в год в расчёте на 1 пациента, что на 10,86% ниже, чем при использовании висмодегиба, и соответствует абсолютной экономии в размере 308,55 тыс. руб. Показатель «затраты–эффективность» (CER) для сонидегиба составил 114 627 руб. против 220 295 руб. для висмодегиба. Инкрементальный показатель «затраты–эффективность» (ICER) равен 175 050 руб. за дополнительный месяц ВБП. Анализ чувствительности показал устойчивость результатов при изменении ключевых параметров.

Заключение. На основании результатов исследования была подтверждена гипотеза о клинико-экономических преимуществах сонидегиба при лечении мрБКРК и получены данные о целесообразности применения сонидегиба в условиях широкой клинической практики.

Ключевые слова: сонидегиб; клинико-экономический анализ; базальноклеточный рак кожи; оценка медицинских технологий

Список сокращений: ЛП — лекарственный препарат; МНН — международное непатентованное наименование; ОХЛП — общая характеристика лекарственного препарата; ЖНВЛП — перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; БКРК — базально клеточный рак кожи; РКИ — рандомизированные клинические исследования; ПОЦ — предельная отпускная цена; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОШ — отношение шансов; ОР — относительный риск.

Для цитирования: О.И. Ивахненко, В.В. Ряженов, М.Ю. Фролов, В.А. Рогов. Клинико-экономические преимущества применения лекарственного препарата сонидегиб в терапии 1 линии пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи. *Фармация и фармакология.* 2025;13(3):184-201. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-3-184-201

© О.И. Ивахненко, В.В. Ряженов, М.Ю.Фролов, В.А. Рогов, 2025

For citation: O.I. Ivakhnenko, V.V. Ryazhenov, M.Yu. Frolov, V.A. Rogov. Clinical and economic benefits of using sonidegib in the 1-line therapy of patients with locally advanced basal cell carcinoma. *Pharmacy & Pharmacology.* 2025;13(3):184-201. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-3-184-201

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

RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-184-201

Clinical and economic benefits of using sonidegib in the 1-line therapy of patients with locally advanced basal cell carcinoma

O.I. Ivakhnenko[1], V.V. Ryazhenov[1], M.Yu. Frolov[2], V.A. Rogov[2]

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
2 Trubetskaya Str., Bldg 8, Moscow, Russia, 119991
[2] Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

E-mail: oii@hta-expert.ru

Received 15 Jan 2024 | After peer review 14 June 2025 | Accepted 20 July 2025

One of the key factors in ensuring the availability of modern treatments and choosing the optimal therapy for patients is the clinical and economic characteristics of new medical technologies.

The aim: to assess the clinical and economic feasibility of using sonidegib in widespread clinical practice.

Materials and methods. General scientific research methods were used as a methodological basis. A "decision tree" model was developed to conduct a clinical and economic assessment. The clinical and economic assessment of the use of sonidegib was carried out from the perspective of the healthcare system of the Russian Federation: the costs of systemic drug therapy for the 1-line of patients with locally advanced basal cell carcinoma (laBCC) were taken into account.

Results. A comparative analysis of efficacy based on the progression-free survival (PFS) criterion revealed the advantage of sonidegib over vismodegib: the odds ratio (OR) of disease progression in patients with laBCC 12 months after the start of therapy was 0.27778 (95% CI 0.125–0.618; p=0.0017; Z=3.1423). The reduction in the risk of progression when using sonidegib compared to vismodegib was 59.1% (OR=0.409; 95% CI 0.229–0.732, p=0.0026, Z=3.013). The results of testing the hypothesis about the equality of the proportion of patients with laBCC without disease progression 12 months after the start of therapy also confirmed the presence of statistically significant differences in efficacy between the two treatments in favor of sonidegib (χ^2=9.2007, df=1, p=0.002419, 95% CI 0.09312–0.432132). The use of sonidegib in the 1-line of therapy, 2.53 million rubles per year will be required per 1 patient, which is 10.86% lower than the use of vismodegib, and corresponds to an absolute saving of 308.55 thousand rubles. The "cost-effectiveness" indicator (CER) for sonidegib was 114,627 rubles versus 220,295 rubles for vismodegib. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) is 175,050 rubles per additional month of PFS. Sensitivity analysis showed the stability of the results when changing key parameters.

Conclusion. Based on the results of the study, the hypothesis about the clinical and economic benefits of sonidegib in the treatment of laBCC was confirmed, and data were obtained on the clinical and economic feasibility of using sonidegib in widespread clinical practice.

Keywords: sonidegib; clinical and economic analysis; basal cell carcinoma; health technology assessment

Abbreviations: INN — an international nonproprietary name; GCM — general characteristic of medicines; VEM — list of vital and essential medicines; BCC — basal cell carcinoma; RCTs — randomized clinical trials; MSP — the maximum selling price; OV — overall survival; PFS — progression-free survival; OR — odds ratio; RR — relative risk.

ВВЕДЕНИЕ

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) представляет собой наиболее распространённый тип рака кожи, возникший из базальных клеток, которые находятся в нижнем слое эпидермиса. БКРК составляет около 80% от всех случаев рака кожи. По статистическим данным в большинстве стран, особенно с высокой инсоляцией, наблюдается рост заболеваемости БКРК [1, 2]. Согласно данным Американского онкологического общества (American Cancer Society, 2023), ежегодно в США диагностируется более 5 млн. случаев БКРК [3]. В Европе уровень заболеваемости варьирует от 20 до 200 случаев на 100 тыс. населения в разных регионах [2]. В Австралии кератиноцитарные карциномы, включая базальноклеточные и плоскоклеточные карциномы формируют значительное медицинское и финансовое бремя для населения и системы здравоохранения страны [4]. По данным ВОЗ в 2022 г. рак кожи занял 5 ранговое место по показателям первичной заболеваемости и 22 ранговое место в структуре смертности по причине онкопатологии во всем мире[1]. В РФ рак кожи (кроме меланомы) входит в число онкопатологий, формирующих 80% контингента больных злокачественными новообразованиями (ЗНО). Абсолютное число пациентов с ЗНО кожи (МКБ-10 С44), состоящих на учёте на конец 2023 года, составило 448 230 человек. С 2013 года показатели распространённости ЗНО кожи (кроме меланомы)

[1] Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://gco.iarc.who.int/today

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

увеличились с 258,3 до 305,5 на 100 тыс. населения. Доля пациентов с ЗНО кожи (кроме меланомы), которые находились на учете 5 лет и более в 2023 г. составляла 39,2%. В общей структуре контингента пациентов с ЗНО, состоящих на учёте 5 и более лет, его доля заняла 7,2%. ЗНО кожи (МКБ-10 С44) относятся к числу ведущих локализаций и в общей структуре заболеваемости ЗНО — 13,6% в общей популяции, 11,2% среди мужчин и 15,6% среди женщин. За 10 лет прирост стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости увеличился на 1,11% — с 25,14 в 2013 г. до 29,82 в 2023 г. на 100 тыс. населения. В абсолютных показателях в 2023 году с диагнозом ЗНО кожи (кроме меланомы) было зарегистрировано 91 867 человек. Средний возраст пациентов с ЗНО кожи (кроме меланомы) составляет 70,2 лет. В то же время по данным статистики ЗНО кожи (кроме меланомы) входят в число нозологий с наибольшим удельным весом в возрастной группе от 30 до 59 лет (8,3%), что обуславливает социальную значимость заболевания среди экономически активного населения РФ. Удельный вес ЗНО кожи (кроме меланомы), выявленных на запущенных стадиях в 2023 году, составил 16,2%[2, 3]. БКРК обычно медленно прогрессирует и редко метастазирует, смертность составляет менее 0,1% [3, 5]. Тем не менее, БКРК вызывает серьёзные осложнения, что при отсутствии своевременного лечения может привести к значительным изменениям кожных покровов и, как следствие, к инвалидности. Ввиду сложного клинического течения БКРК обладает высокой медико-социальной и экономической значимостью и характеризуется высокой нагрузкой на систему здравоохранения [6, 7].

К основным методам лечения БКРК относятся хирургическое лечение и лучевая терапия. При агрессивном течении БКРК с неоперабельным местно распространённым или метастатическим процессом или в случае неэффективности предшествующих методов лечения рекомендована системная лекарственная терапия ингибиторами сигнального пути Hedgehog[4] [7]. На сегодняшний момент в РФ существует единственная безальтернативная опция таргетной терапии для таких пациентов — препарат висмодегиб, эффективно блокирующий сигнальный путь Sonic Hedgehog (SHh). В 2024 г. в РФ был зарегистрирован еще один ингибитор Hedgehog — препарат сонидегиб[5].

Одним из ключевых факторов обеспечения доступности современных методов лечения и выбора оптимальной терапии для пациентов являются клинико-экономические характеристики новых медицинских технологий. В РФ фармакоэкономическая оценка лекарственного препарата сонидегиб ранее не проводилась.

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования являлась оценка клинико-экономической целесообразности применения сонидегиба в условиях широкой клинической практики. Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

- Определены характеристики новой медицинской технологии: показания к применению, схема применения и режим дозирования, условия применения в клинической практике;
- Изучены современные подходы к лечению пациентов с БКРК для выбора альтернативных опций таргетной терапии для проведения клинико-экономической оценки;
- Проведён систематический поиск и обзор данных о сравнительной эффективности и (или) безопасности сонидегиба с выбранными альтернативами для обоснования выбора метода исследования;
- Разработаны методики учёта прямых медицинских затрат и оценки клинико-экономических показателей;
- Разработана математическая модель для проведения клинико-экономической оценки применения сонидегиба в условиях системы здравоохранения РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование основано на гипотезе о клинико-экономической целесообразности применения ингибитора сигнального пути Hedgehog — сонидегиба — в рамках системной терапии 1 линии у пациентов с местно распространённым БКРК. При разработке дизайна исследования были применены общенаучные методы, обеспечивающие комплексный и системный подход к решению поставленных задач. Для обоснования гипотезы и разработки методологии клинико-экономического анализа использовались клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с БКРК, сведения Государственного реестра лекарственных средств, данные о сравнительной клинической эффективности и безопасности сонидегиба с выбранными альтернативами, сведения Государственного реестра предельных отпускных цен. Нормативная база исследования сформирована на основе действующего законодательства РФ

[2] Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 262 с.

[3] Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.]. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 276 с.

[4] Клинические рекомендации. Базальноклеточный рак кожи, 2024. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/467_

[5] Государственный реестр лекарственных средств. Сонидегиб. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-184-201

в сфере регулирования оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения[6, 7], норм технического регулирования проведения оценки медицинских технологий, клинико-экономических исследований и анализа влияния на бюджет, закреплённые в документах национальной системы стандартизации[8, 9].

Клинико-экономическая оценка применения препарата сонидегиб проводилась с позиции системы здравоохранения РФ: в исследовании учитывались только прямые медицинские затраты на системную лекарственную терапию 1 линии пациентов с БКРК. Для проведения клинико-экономической оценки была разработана модель по типу модели «дерева решений». Концепция модели заключалась в оценке клинико-экономической эффективности системной терапии местно распространённого БКРК 1 линии в зависимости от выбранного сценария лечения (Рис. 1).

Определение потенциальных альтернатив осуществлялось на основании анализа действующих национальных клинических рекомендаций (КР) диагностики и лечения БКРК, одобренных научно-практическим советом Минздрава России, утверждённых разработчиками КР и размещённых в рубрикаторе клинических рекомендаций[10]. Выбор метода исследования и критериев эффективности для проведения клинико-экономической оценки был осуществлён по результатам систематического поиска и обзора данных об эффективности сонидегиба в сравнении с выбранной альтернативой. Временной горизонт исследования составил 1 год. Расчёт затрат на лекарственную терапию проводился на основании сведений о способе применения и режиме дозирования ЛП, указанных в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП). При расчёте затрат на терапию длительность 1 мес. была принята за 30,44 дня в соответствии с Федеральным законом от 03.06.2011 № 107-ФЗ (ред. от 14.04.2023 г.) «Об исчислении времени». В основу разработки дизайна исследования, структуры модели и определения ключевых параметров для расчётов положен алгоритм, представленный на рисунке 2.

[6] Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 28.12.2024 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2025 г.).

[7] Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 г. № 871 (ред. от 25.07.2024 г.) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

[8] ГОСТ Р 57525-2017. Национальный стандарт Российской Федерации. Клинико-экономические исследования. Общие требования (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 06.07.2017 г. № 655-ст).

[9] ГОСТ Р 56044-2014. Национальный стандарт Российской Федерации. Оценка медицинских технологий. Общие положения (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 11.06.2014 г. № 568-ст).

[10] Клинические рекомендации. Базальноклеточный рак кожи, 2024.

Методика определения характеристик медицинской технологии

Зарегистрированные показания к медицинскому применению для предлагаемого ЛП, схема его применения (способ введения, рекомендуемая дозировка) определены на основании анализа сведений из ОХЛП сонидегиб[11] (табл. 1).

По результатам проведённого анализа были сформулированы следующие тезисы, которые легли в основу дизайна клинико-экономического исследования:

Сонидегиб является ингибитором сигнального пути Hedgehog, показан к применению у взрослых для лечения местно распространённого БКРК, не подлежащего оперативному лечению или проведению лучевой терапии.

Препарат предназначен для перорального применения, рекомендуемая доза составляет 200 мг 1 р/сут.

Длительность применения препарата — в клинических исследованиях лечение препаратом сонидегиб продолжалось до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности.

Методика изучения существующих подходов к лечению пациентов с базальноклеточным раком кожи. Определение альтернатив для сравнения

Оказание медицинской помощи, включая лекарственное обеспечение, в РФ регламентируется положениями ФЗ № 323: медицинская помощь осуществляется «в соответствие с порядком оказания медицинской помощи, на основе клинических рекомендаций и на основе стандартов медицинской помощи, утверждаемых уполномоченным органом исполнительной власти» (ст. 37, гл.5, ФЗ № 323)[12].

Выбор препаратов для формирования схем лечения осуществлялся на основании следующего алгоритма:

- в начале изучались современные подходы к диагностике и лечению БКРК и на основании полученных результатов были выбраны альтернативы для сравнения;
- затем анализировались сведения Государственного реестра лекарственных средств и действующего Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП);
- далее изучались сведения из ОХЛП на соответствующие ЛП, выбранные в качестве альтернатив для сравнения.

Согласно положениям КР выбор тактики лечения пациентов с БКРК осуществляется индивидуально с учётом распространённости опухолевого процесса, его локализации, прогностических факторов (клиническая форма, локализация БКРК, скорость

[11] Реестр ОХЛП и ЛВ в ЕАЭС. Сонидегиб. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

[12] Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 28.12.2024 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.03.2025 г.)

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

опухолевого процесса и т.д.), общего состояния пациента, наличия сопутствующих патологий, ожидаемой продолжительности жизни. Основная цель лечения пациентов с БКРК — полное удаление опухоли (элиминация опухолевого процесса) с максимальным сохранением функционирования вовлечённого органа и наилучших косметических результатов[13].

Пациентам с местно распространённым БКРК, не подлежащим хирургическому лечению и проведению лучевой терапии, при отсутствии противопоказаний (тяжёлая сопутствующая патология и иммунодефицитные состояния) рекомендуется проводить системную терапию препаратом висмодегиб до прогрессирования заболевания или непереносимости лечения[14]. На сегодняшний момент это единственная опция лечения в 1 линии терапии пациентов с БКРК. Сводная характеристика сведений, обосновывающих выбор препарата сравнения представлена в таблице 2.

Висмодегиб применяется по тем же показаниям и в той же клинической ситуации, что и ЛП сонидегиб, зарегистрирован в РФ, включён в действующие КР[15], включён в перечень ЖНВЛП[16], что позволяет использовать его в качестве препарата сравнения для проведения клинико-экономической оценки применения ЛП сонидегиб в широкой клинической практике.

Методика проведения систематического поиска и обзора для выбора метода исследования и определения ключевых параметров для расчётов

Систематический поиск сведений о сравнительной клинической эффективности ЛП сонидегиб и висмодегиб был проведён в соответствии с Кокрейновскими рекомендациями и рекомендациями Европейской сети оценки технологий здравоохранения (англ. European Network for Health Technology Assessment, EUnetHTA). В качестве источников информации при проведении систематического поиска использовались следующие базы данных: PubMed/MEDLINE, National Institutes of Health, Кокрейновская библиотека.

При проведении поиска в базе данных PubMed/MEDLINE применяли следующие ключевые слова и логические операторы: «advanced basal cell carcinoma» AND «therapy». В международном реестре NIH осуществляли расширенный поиск с использованием следующих фильтров: condition OR disease — advanced basal cell carcinoma; status — completed; phase — phase 2 or 3; age group — adult. Для Кокрейновской библиотеки использовали следующую стратегию поиска: MeSH descriptor: [advanced basal cell carcinoma] explode all trees and with qualifier(s): [therapy — TH]. В качестве фильтров при проведении поиска учитывали ограничения по языку научных публикаций (английский язык). Временной горизонт поиска не ограничивали. Первоначальный поиск результатов исследований был проведён в ходе разработки дизайна исследования и разработки модели (август 2024 г.), дополнительный — на этапе валидации с целью проверки наличия новых данных (октябрь 2024 г.).

При отборе исследований учитывались следующие критерии: дизайн исследования (сравнительные рандомизированные клинические исследования (РКИ), РКИ с не сравнительным дизайном, нерандомизированные исследования, непрямые сравнения), описание демографических характеристик пациентов, позволяющие провести оценку сопоставимости групп между исследованиями, наличие графиков кривых выживаемости Каплана–Мейера с данными по выживаемости без прогрессирования (ВБП). При наличии результатов с показателями ВБП за более длительный период наблюдения учитывали актуальные сведения об эффективности для медицинских технологий, включённых в исследование.

По результатам систематического поиска и обзора прямых сравнительных исследований эффективности безопасности сонидегиба и висмодегиба не было обнаружено. После изучения абстрактов и удаления дубликатов опубликованных результатов исследований, для дальнейшего анализа были отобраны следующие работы: наивное непрямое скорректированное сравнение D. Odom и соавт. (2017) [8] и опубликованные результаты исследований BOLT [9–11] и ERIVANCE [12–14].

В исследовании D. Odom и соавт. (2017) для корректировки различий в базовых характеристиках пациентов между исследованиями был применён метод «matching-adjusted indirect comparison» (MAIC) с учётом двух ключевых факторов — доли пациентов, получавших предшествующую лучевую терапию и хирургическое лечение. После взвешивания показатели объективного ответа и медианы ВБП у пациентов, получавших сонидегиб, практически не изменились (ORR: 56,1% до и 56,7% после взвешивания; PFS: 22,1 месяца до и после взвешивания). Для висмодегиба соответствующие показатели составили 47,6% и 9,5 мес. Авторы отметили отсутствие существенного влияния коррекции индивидуальных данных пациентов из исследования BOLT на эффективность лекарственного препарата по критерию ВБП — медиана ВБП до и после коррекции составила 22,1 месяца (95% ДИ 14,8–NE — not estimable / не поддаётся оценке) [11]. Это позволяет утверждать, что различия в популяциях не оказывали статистически значимого влияния на абсолютные или относительные показатели эффекта [15].

[13] Клинические рекомендации. Базальноклеточный рак кожи, 2024.

[14] Там же.

[15] Там же.

[16] Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 г. № 2406-р (ред. от 15.01.2025 г.) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-184-201

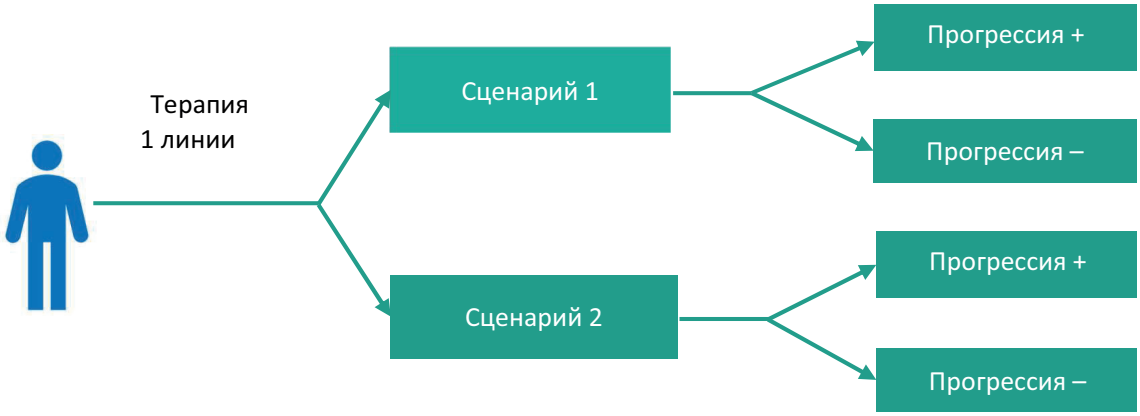


Рисунок 1 – Схема модели для проведения клинико-экономической оценки.

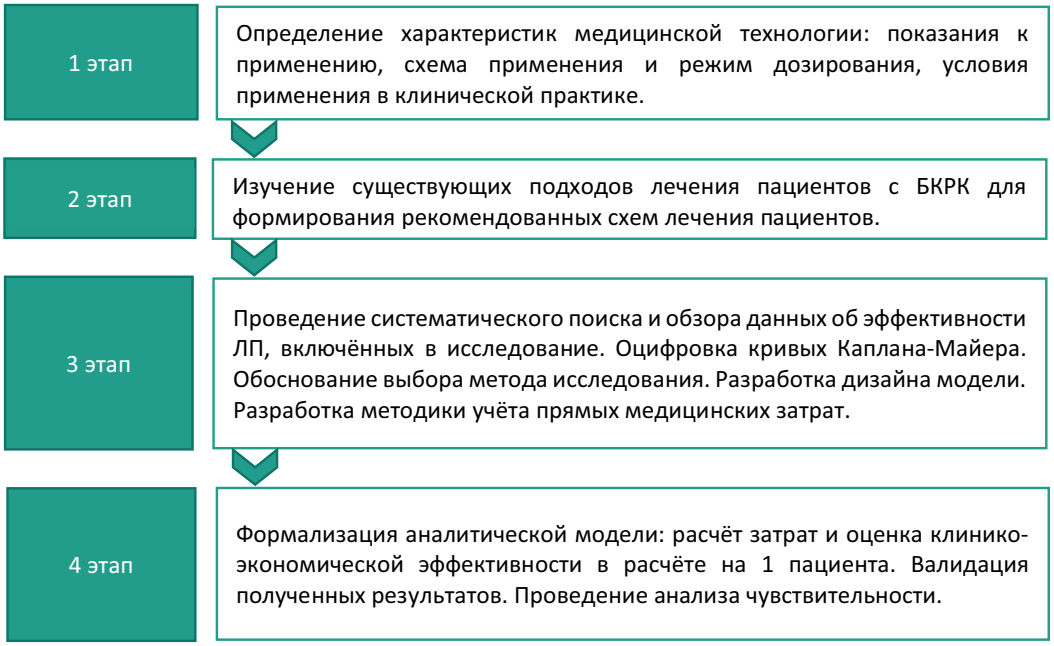


Рисунок 2 – Алгоритм разработки дизайна исследования, структуры аналитической модели и определения ключевых параметров для проведения клинико-экономической оценки.

Примечание: БКРК — базально клеточный рак кожи.

Таблица 1 – Характеристики медицинской технологии

МНН / ТН	Характеристика	Форма выпуска и дозировка	Статус регистрации ЛП в РФ	Показания к применению	Рекомендованная доза и режим введения
Сонидегиб (Озомдо)	Код АТХ: L01XJ02; ФТГ: противоопухолевые средства, другие противоопухолевые средства; МД: ингибиторы сигнального пути Hedgehog.	Капсулы 200 мг № 30	ЛП-№ (006795)-(РГ-RU) 05.09.2024 г.	Препарат сонидегиб показан к применению у взрослых для лечения местно распространённого БКРК, не подлежащего оперативному вмешательству или лучевой терапии.	Рекомендуемая доза сонидегиба составляет 200 мг, внутрь, 1 р/сут. Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Примечание: МНН — международное непатентованное наименование; ТН — торговое наименование; ФТГ — фармакотерапевтическая группа; АТХ — Анатомо-терапевтическо-химическая классификация; МД — механизм действия; БКРК — базально клеточный рак кожи.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

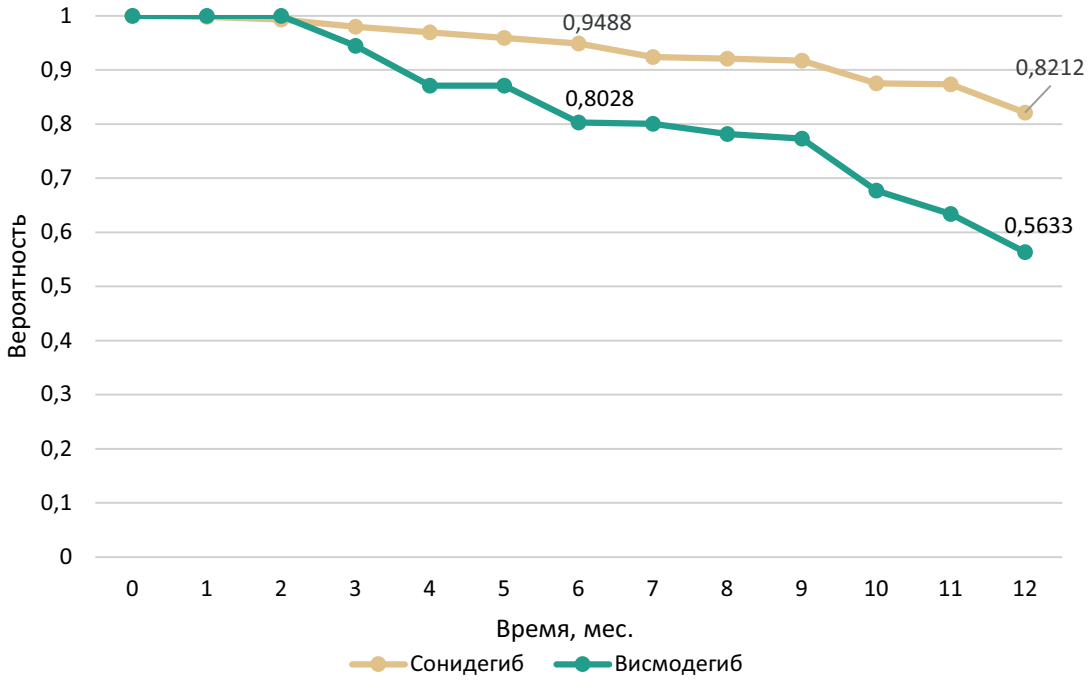


Рисунок 3 – Результаты восстановления индивидуальных данных пациентов из исследований (составлено авторами по данным исследований BOLT [10] и ERIVANCE [12]).

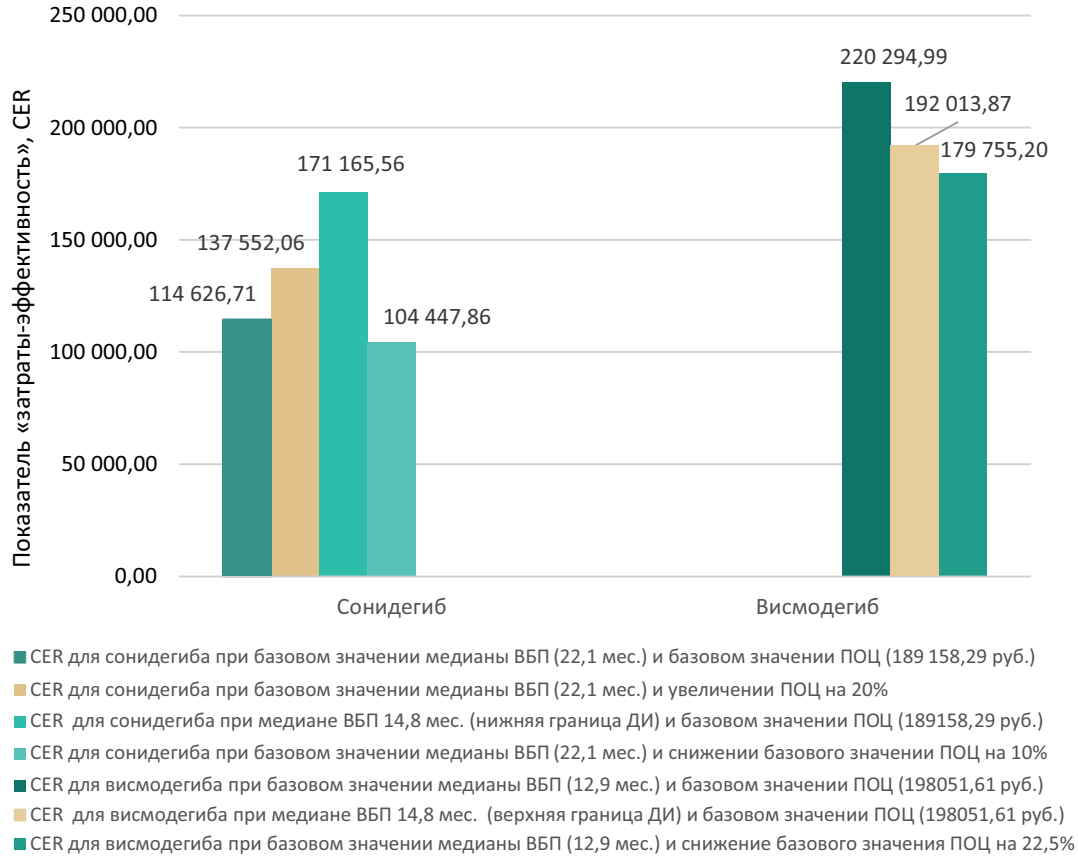


Рисунок 4 – Изменение значений показателя «затраты-эффективность» (CER) при варьировании эффективности и цен на сонидегиб и висмодегиб в рамках анализа чувствительности по сравнению с результатами базовых расчётов.

Примечание: ВБП — выживаемость без прогрессирования; ПОЦ — предельные отпускные цены.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-184-201

Таблица 2 – Характеристика лекарственных препаратов, которые применяются в текущей практике в 1 линии терапии у пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи , не подлежащим хирургическому лечению и проведению лучевой терапии

МНН	Показания к применению	Статус регистрации в РФ	Наличие рекомендаций к применению по целевому показанию в клинических рекомендациях	Наличие в перечнях лекарственных препаратов для медицинского применения
Висмодегиб	Препарат висмодегиб показан к применению у взрослых в возрасте старше 18 лет для лечения метастатической или местно распространённой базальноклеточной карциномы: при рецидиве после хирургического лечения; при нецелесообразности хирургического лечения или лучевой терапии.	ЛП-№ (001355)-(РГ-RU), 27.10.2022 г., оригинальный лекарственный препарат (ТН: Эриведж®); ЛП-№ (004472)-(РГ-RU), 01.02.2024 г., воспроизведённый лекарственный препарат (ТН: Висмодегиб-Промомед)	Включён в КР, 1 линия терапии	Лекарственный препарат висмодегиб включён в перечень ЖНВЛП: L01XX прочие противоопухолевые препараты; лекарственная форма капсулы

Примечание: МНН — международное непатентованное наименование; ТН — торговое наименование; КР — клинические рекомендации; ЖНВЛП — перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Таблица 3 – Четырёхпольная таблица сопряженности для расчёта отношения шансов и относительного риска прогрессии пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи при использовании альтернативных терапевтических опций

Альтернативные терапевтические опции	Исходы через 12 мес. с момента начала терапии		Всего
	Прогрессия+	Прогрессия-	
Сонидегиб	12	54	66
Висмодегиб	28	35	63
Всего	39	90	129

Таблица 4 – Результаты расчёта относительного риска и отношения шансов с доверительными интервалами, *Z*-статистикой и *p*-значениями

Показатель	Оценка	95% ДИ нижняя граница	95% ДИ верхняя граница	*Z*	*p*
ОШ	0,278	0,125	0,618	-3,143	0,0017
ОР	0,409	0,229	0,732	-3,013	0,0026

Примечание: ОШ — отношение шансов; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 5 – Результаты проверки гипотезы о равенстве долей пациентов с местно распространённым базальноклеточным раком кожи без прогрессии заболевания через 12 месяцев после начала терапии препаратами сравнения

Альтернативные терапевтические опции	Число пациентов без прогрессии заболевания через 12 месяцев с момента начала терапии	Всего пациентов в выборке [10, 12]	Доля пациентов с мрБКРК без прогрессии заболевания через 12 месяцев с момента начала терапии	Результаты теста
Сонидегиб	54	66	0,8212	χ^2=9,2007 df=1 *p*=0,002419 95% ДИ 0,09312–0,432132
Висмодегиб	35	63	0,5633	

Примечание: БКРК — базальноклеточный рак кожи.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

Таблица 6 – Цена на препараты, использованная при учёте затрат на лекарственную терапию 1 линии терапии (базовый сценарий)

МНН	Форма выпуска	Схема применения и режим дозирования	Предельная отпускная цена производителя без НДС / с НДС, руб., (USD)[17]	Цена за 1 ед. без НДС / с НДС, руб.** (USD)[18]	Затраты на 1 месяц терапии с НДС, руб.*** (USD)[19]
Висмодегиб	Капсулы 150 мг № 28	150 мг 1 р/сут	198 051,61 / 217 856,77 (2 058,83 / 2 264,71)*	7 073,27 / 7 780,60 (73,53 / 80,88)*	236 817,11 (2461,81)*
Сонидегиб	Капсулы 200 мг № 30	200 мг 1 р/сут	189 158,29 / 208 074,12 (1 966,38 / 2 163,02)*	6 305,28 / 6 935,80 (65,55 / 72,10)*	211 104,20 (2 194,52)*

Примечание: * В расчетах использовано среднее значение курса доллара по отношению к рублю: 96,1962 руб. за 1 USD за октябрь 2024 г.; **Затраты на 1 введение, руб.;*** В расчетах длительность 1 месяца была принята за 30,44 дня в соответствие с Федеральным законом «Об исчислении времени» от 03.06.2011 № 107-ФЗ. МНН — международное непатентованное наименование.

Таблица 7 – Цена на препараты, использованная при учёте затрат на лекарственную терапию 1 линии терапии при проведении анализа чувствительности

МНН	Базовое значение предельной отпускной цены без НДС / с НДС, руб. (USD)*	Изменение предельной отпускной цены производителя	Ключевые параметры для расчёта прямых медицинских затрат при проведении анализа чувствительности*		
			Значение ПОЦ без НДС / с НДС руб. (USD) в рамках АЧ	Цена за 1 ед. без НДС / с НДС, руб. (USD)	Затраты на 1 мес. терапии, руб. (USD) с НДС**
Ключевые параметры для расчёта прямых медицинских затрат при изменении ПОЦ на сонидегиб и базовом значении ПОЦ на висмодегиб					
Висодегиб	198 051,61 / 217 856,77 (2 058,83 / 2 264,71)	Не изменялось	198 051,61 / 217 856,77 (2 058,83 / 2 264,71)	7 073,27 / 7 780,60 (73,53 / 80,88)	236 817,11 (2 461,81)
Сонидегиб	189 158,29 / 208 074,12 (1 966,38 / 2 163,2)	Увеличение в диапазоне от 5 до 20% с шагом в 5% (+5%)	198 616,20 / 218 477,82 (2 064,70 / 2 271,17)	6 620,54 / 7 282,59 (68,82/ 79,22)	221 659,41 (2 304,24)
		+10%	208 074,12 / 228 881,53 (2 163,02 / 2 379,32)	6 935,80 / 7 629,38 (89,61/ 100,01)	232 214,62 (2 413,97)
		+15%	217 532,03 / 239 285,23 (2 261,34 / 2 487,47)	7 251,07 / 7 976,17 (110,41 / 120,80)	242 769,82 (2 523,70)
		+20%	226 989,95 / 249 688,94 (2 359,66 / 2 595,62)	7 566,33 / 8 322,96 (131,20 / 141,59)	253 325,03 (2 633,42)
Ключевые параметры для расчёта прямых медицинских затрат при изменении ПОЦ на висмодегиб и базовом значении ПОЦ на сонидегиб					
Висмодегиб	198 051,61 / 217 856,77 (2 058,83 / 2 264,71)	Снижение базового значения ПОЦ на 22,5% до ПОЦ на дженерик висмодегиб	161 605,16 (1 679,95)	5 771,61 / 6 348,77 (60,00 / 66,00)	193 129,71 (2 008,78)
Сонидегиб	189 158,29 / 208 074,12 (1 966,38 / 2 163,2)	Не изменялось	189 158,29 / 208 074,12 (1 966,38 / 2 163,019)	6 305,28 / 6 935,80 (65,55 / 72,10)	211 104,20 (2 194,52)
Ключевые параметры для расчета прямых медицинских затрат при изменении ПОЦ на сонидегиб и висмодегиб					
Висмодегиб	198 051,61 / 217 856,77 (2 058,83 / 2 264,71)	Снижение базового значения ПОЦ на 22,5% до ПОЦ на дженерик висмодегиб	161 605,16 (1 679,95)	5 771,61 / 6 348,77 (60,00 / 66,00)	193 236,84 (2 008,78)
Сонидегиб	189 158,29 / 208 074,12 (1 966,38 / 2 163,2)	Снижение базового значения ПОЦ на 10%	172 361,03 (1 791,77)	5 745,37 / 6 319,90 (59,73 / 65,70)	192 358,14 (1 999,64)

Примечание: * В расчётах использовано среднее значение курса доллара по отношению к рублю: 96,1962 руб. за 1 USD за октябрь 2024 г. ** В расчётах длительность 1 мес. была принята за 30,44 дня в соответствие с Федеральным законом «Об исчислении времени» от 03.06.2011 г. № 107-ФЗ. МНН — международное непатентованное наименование. МНН — международное непатентованное наименование; ПОЦ — предельная отпускная цена.

[17] Динамика официального курса заданной валюты: доллар США с 01.10.2024 по 31.10.2024. Банк России. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cbr.ru/currency_base/dynamics/

[18] Там же.

[19] Там же.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-184-201

Таблица 8 – Затраты на терапию 1 линии на 1 пациента с местно распространённым базальноклеточным раком кожи в год, руб.

МНН	Схема применения	Цена за 1 ед. без НДС, руб. (USD)	Цена за 1 ед. с НДС, руб. (USD)	Затраты в месяц, руб. (USD)	Затраты на терапию в год, руб. (USD)
Висмодегиб	150 мг 1 р/сут	7 073,27 (73,53)*	7 780,60 (80,88)*	236 817,11 (2 461,81)*	2 841 805,35 (29 541,76)*
Сонидегиб	200 мг 1 р/сут	6 305,28 (65,55)*	6 935,80 (72,10)	211 104,20 (2 194,52)*	2 533 250,35 (26 334,21)*
Разница в затратах между препаратами		768,00 (7,98)*	844,79 (8,78)*	25 712,92 (267,30)*	308 555,00 (3207,56)*
Процент отклонения в затратах, %					10,86%

Примечание: * В расчётах использовано среднее значение курса доллара по отношению к рублю: 96,1962 руб. за 1 USD за октябрь 2024 г. МНН — международное непатентованное наименование.

Таблица 9 – Результаты анализа чувствительности к изменению цен на лекарственные препараты

Альтернативные терапевтические опции	Базовое значение ПОЦ без НДС, использованное в расчетах, руб. (USD)*	Изменение ПОЦ без НДС в рамках анализа чувствительности, руб. (USD)*	Разница в затратах, руб. (USD)*	Процент отклонения в затратах, % / различия в затратах на сонедигиб по сравнению с затратами на висмодегиб[20]
Сценарий 1 изменения цен на ЛП: увеличение ПОЦ на сонидегиб при базовом значении ПОЦ на висмодегиб				
Висмодегиб	198 051,61 (2 058,83)	198 051,61 (2 058,83)	–	–
Сонидегиб	189 158,29 (1 966,38)	198 616,20 (+5%) (2 064,70)	-181 892,48 (-1 890,85)	-6,40 % несущественные различия
		208 074,12 (+10 %) (2 163,02)	-55 229,96 (-574,14)	-1,94 % несущественные различия
		217 532,03 (+15%) (2 261,34)	+71 432,55 (742,57)	+2,51% несущественные различия
		226 989,95 (+20 %) (2 359,66)	+197 985,24 (2 058,14)	+6,97 % несущественные различия
Сценарий 2 изменения цен на ЛП: снижение ПОЦ на висмодегиб при базовом значении ПОЦ на сонидегиб				
Висмодегиб	198 051,61 (2 058,83)	161 605,16 (1 679,95)	+214 289,33 (2 227,63)	9,25% – несущественные различия
Сонидегиб	189 158,29 (1 966,38)	189 158,29 (1 966,38)		
Сценарий 3 изменения цен на ЛП: снижение ПОЦ на оба ЛП				
Висмодегиб	198 051,61 (2 058,83)	161 605,16 (1 679,95)	-10 538,60 (109,55)	0,45% — паритетные затраты
Сонидегиб	189 158,29 (1 966,38)	172 361,03 (1 791,77)		

Примечание: * В расчетах использовано среднее значение курса доллара по отношению к рублю: 96,1962 руб. за 1 USD за октябрь 2024 г. МНН — международное непатентованное наименование; ПОЦ — предельные отпускные цены.

[20] Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 25.07.2024) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

Для оценки сравнительной эффективности по критерию «прогрессия заболевания у пациентов с местно распространённым БКРК, получавших терапию лекарственными препаратами сонидегиб и висмодегиб, были рассчитаны относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ). Расчёты были выполнены на основе оцифрованных кривых Каплана–Майера из исследований BOLT [10] и ERIVANCE [12]. Оцифровка кривых Каплана-Майера проведена согласно методике P. Guyot и соавт. [16] с использованием утилиты Engauge Digitizer[21], что позволило восстановить индивидуальные данные пациентов для последующего анализа. Результаты восстановления индивидуальных данных пациентов представлены на рисунке 3.

Исходные данные для расчёта ОР и ОШ представлены в виде четырёхпольной таблицы сопряжённости, отражающей количество событий и общее число пациентов в каждой группе (табл. 3).

Для расчёта ОШ, доверительного интервала (95% ДИ), *p-value* и *Z-score* и ОР была использована среда R версия 4.4.3. Расчёты проводились по общепринятым статистическим формулам, стандартно используемым в эпидемиологии и медицинской статистике[22].

ОШ через 12 мес. с момента начала терапии составило 0,27778 (95% ДИ 0,125–0,618, p=0,0017, Z=3,143). Шансы прогрессии на терапии висмодегибом у пациентов были статистически значимо выше (ОШ <1, 95% ДИ не пересекал 1) в сравнении с использованием сонидегиба, что позволяет сделать вывод о большей эффективности сонидегиба по критерию ВБП. Вероятность прогрессии в группах сонидегиба и висмодегиба составила 0,182 (18,2%) и 0,444 (44,4%) соответственно, а ОР равнялся 0,409 (95% ДИ 0,229–0,732, p=0,0026; Z=3,013). Таким образом, снижение риска прогрессирования при использовании сонидегиба по сравнению с висмодегибом составляет 59,1%.

Для подтверждения наличия статистически значимых различий в эффективности между сонидегибом и висмодегибом также была проведена проверка гипотезы о равенстве долей пациентов с местно распространённым БКРК, не имевших прогрессии заболевания через 12 мес. после начала терапии. На первом этапе была сформулирована нулевая гипотеза (H0): доли пациентов без прогрессии заболевания в группах, получавших сонидегиб и висмодегиб, не отличаются статистически значимо и любые наблюдаемые различия обусловлены случайными факторами. Альтернативная гипотеза (H1) предполагала наличие статистически значимого различия в эффективности двух методов лечения, выраженного в различии пропорций пациентов без прогрессии через 12 мес. с момента начала терапии. Для проверки гипотезы использовался уровень значимости α=0,05.

Анализ данных и оценка статистической значимости различий между долями проведены в статистической среде R версия 4.4.3 с использованием функции prop.test(). Эта функция реализует Z-тест для сравнения пропорций с применением статистики, основанной на приближении к распределению χ^2, принимая в качестве аргументов количество успешных исходов (число пациентов без прогрессии) и общее число наблюдений в каждой группе. Функция prop.test() также позволяет рассчитывать p-значение, ДИ для разницы долей и значение тестовой статистики, что обеспечивает комплексную оценку наличия статистически значимых различий между группами. Результаты Z-теста на равенство пропорций представлены в таблице 5.

Результаты теста продемонстрировали статистически значимые различия, что согласуется с расчётами ОШ и ОР и дополнительно подтверждает преимущество сонидегиба в эффективности по критерию ВБП. Таким образом, полученные выводы обосновывают выбор метода «затраты–эффективность» для дальнейшей клинико-экономической оценки применения сонидегиба.

Методика разработки модели для проведения клинико-экономической оценки применения в широкой клинической практике лекарственного препарата сонидегиб

Для анализа экономических последствий применения в широкой клинической практике ЛП сонидегиб была разработана модель по типу модели «дерева решений». Графическая схема модели представлена ранее на рисунке 2. На основании результатов определения характеристик новой медицинской технологии, изучения существующих подходов к лечению пациентов с БКРК и выбора альтернатив для сравнения, систематического поиска и обзора данных о сравнительной эффективности альтернативных технологий для выбора метода исследования в модель было включено 2 альтернативных сценария лечения пациентов с местно распространённым БКРК в 1 линии терапии:

- Сценарий 1 — применение висмодегиба в 1 линии терапии пациентов целевой популяции;
- Сценарий 2 — применение сонидегиба в 1 линии терапии пациентов целевой популяции.

В действующих национальных КР не предусмотрены рекомендации для лечения пациентов с местно распространённым БКРК после прогрессии заболевания на фоне терапии ингибиторами сигнального пути SHh. В связи с этим при проведении клинико-экономической

[21] Engauge Digitizer. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://digitizer.sourceforge.net/

[22] Медико-биологическая статистика [Текст] / Стентон Гланц; пер. с англ. д-ра физ.-мат. наук Ю.А. Данилова; под ред. Н.Е. Бузикашвили и Д.В. Самойлова. Москва: Практика, 1999. – 459 с.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-184-201

оценки рассматривался консервативный сценарий, т.е. учитывались только прямые затраты на терапию 1 линии. Однако следует отметить, что в практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии при неэффективности или непереносимости таргетной терапии 1 линии в качестве препаратов выбора во 2 линии применяются ингибиторы иммунных контрольных точек, или ингибиторы PD-1 — цемиплимаб, ниволумаб, пембролизумаб [7]. Отсутствие учёта затрат и эффективности во 2-й линии может привести к неполной оценке клинико-экономической эффективности сонидегиба, что является ограничением данного исследования.

Методика учёта затрат при проведении клинико-экономической оценки

Расчёт затрат на лекарственную терапию для рассматриваемых вмешательств был проведён на основании сведений о способах применения и режимах дозирования, указанных в ОХЛП. В качестве источника информации о ценах на препараты висмодегиб использовались сведения о действующей зарегистрированной предельной отпускной цене производителя (ПОЦ), размещённые в Государственном реестре, зарегистрированных цен на лекарственные препараты[23]. В течение 2024 года дженерик оригинального ЛП висмодегиб не закупался за счёт бюджетных средств для обеспечения государственных и муниципальных нужд. Тем не менее для оценки потенциального влияния участия в закупках оригинального и воспроизведённого ЛП учитывалась средняя зарегистрированная ПОЦ в рамках МНН висмодегиб. Данные о ПОЦ, планируемой к регистрации для предлагаемого к включению ЛП, предоставлены компанией производителя. Длительность 1 мес. была принята за 30,44 дня. В расчётах были учтены надбавки, установленные законодательством РФ (НДС 10%). Ключевые параметры для расчёта затрат на проведение 1 линии терапии в базовом сценарии приведены в таблице 6.

Методика расчёта клинико-экономических показателей

Расчёт показателей соотношения «затраты–эффективность» (CER) проводился по общепринятой методике. Для расчёта CER использовались данные о клинической эффективности альтернативных технологий и сведения о расходах на лекарственную терапию в зависимости от выбранного сценария лечения[24]:

$$CER_i = \frac{Cost_i}{Ef_i},$$

где CER_i — соотношение «затраты–эффективность» при применении сценария терапии i; $Cost_i$ — затраты на 1 пациента за курс терапии при использовании сценария i; Ef_i — эффективность терапии при использовании сценария i.

Также был рассчитан инкрементный показатель «затраты–эффективность» (ICER) для оценки клинико-экономических преимуществ сонидегиба в популяции пациентов, продолжающих терапию 1 линии к концу 1 года лечения. Для расчёта ICER использовались данные о клинической эффективности альтернативных технологий из исследования BOLT [10] и ERIVANCE [12], и затратах на лекарственную терапию в случае применения каждой из опций, включённых в исследование[25]:

$$ICER = \frac{\Delta Cost}{\Delta Ef},$$

где ICER — инкрементный показатель «затраты–эффективность»; ΔCost — разница в затратах на терапию между альтернативными сценариями лечения в 1 линии терапии; ΔEf — разница в эффективности между альтернативными сценариями лечения в 1 линии терапии.

Анализ чувствительности результатов к изменениям входных параметров

Для изучения устойчивости полученных результатов к изменению ключевых параметров, использованных в расчётах, был проведён анализ чувствительности к изменениям ПОЦ на ЛП и показателям эффективности.

Для оценки устойчивости полученных результатов к изменению эффективности сонидегиба был проведён однофакторный анализ чувствительности к изменению базового значения медианы ВБП (22,1 мес.) в рамках доверительного интервала. Для оценки устойчивости полученных результатов к изменению эффективности висмодегиба был проведён однофакторный анализ чувствительности к изменению базового значения медианы ВБП в рамках доверительного интервала.

Для оценки устойчивости, полученных результатов, к изменению ПОЦ на ЛП сонидегиб и висмодегиб было проведено 3 варианта анализа чувствительности:

В первом варианте анализа чувствительности для сонидегиба базовое значение ПОЦ составило 189 158,29 руб. за упаковку, варьировалось в диапазоне от +5 до +20 % с шагом 5%. Исходное значение ПОЦ для ЛП висмодегиб не изменялось.

Во втором варианте анализа чувствительности при неизменном базовом значении ПОЦ сонидегиба,

[23] Государственный реестр предельных отпускных цен. Висмодегиб. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/PriceLims.aspx

[24] Клинико-экономический анализ / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, А.С. Юрьев и др. Москва: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.

[25] Там же.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

исходное значение ПОЦ висмодегиба было снижено на 22,5% до ПОЦ на воспроизведённый ЛП.

В третьем варианте оценивалась устойчивость полученных результатов при снижении ПОЦ на висмодегиб на 22,5% и снижение ПОЦ на висмодегиб на 10%.

Ключевые параметры для проведения анализа чувствительности по критерию цены на ЛП приведены в таблице 7.

Временной горизонт исследования

Оценка экономических последствий предлагаемого к включению ЛП сонидегиб проводилась в рамках 1 года.

Дисконтирование

Поскольку временной горизонт моделирования составил 1 год использование дисконтирования для приведения будущих финансовых потоков к текущему моменту не применялось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Hedgehog (Hh) ингибиторы представляют собой ключевую группу таргетных препаратов, направленных на блокирование сигнального пути Hedgehog, играющего важную роль в патогенезе БКРК [17, 18]. Hedgehog ингибиторы являются единственной опцией для лечения пациентов с прогрессирующей БКРК при невозможности проведения хирургического вмешательства или лучевой терапии [19, 20].

Наиболее изученными и клинически значимыми представителями этой группы являются висмодегиб и сонидегиб. Висмодегиб, стал первым ингибитором сигнального пути Hedgehog, который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration — FDA) для лечения метастатического и местно распространённого БКРК, который рецидивировал после хирургического вмешательства или в случае невозможности проведения хирургического лечения или лучевой терапии [21]. Эффективность и безопасность висмодегиба изучалась в международном многоцентровом исследовании II фазы ERIVANCE, в которое было включено 104 пациента с метастатическим и местно распространённым БКРК. В качестве первичной конечной точки в исследовании оценивался объективный ответ на терапию (уменьшение размеров опухоли). В качестве вторичных исходов изучались частота объективного ответа, длительность ответа на терапию, ВБП и общая выживаемость (ОВ). По результатам исследования у пациентов с местно распространённым БКРК и метастатическим БКРК, получавших висмодегиб, общая частота ответа (ЧОО) составила 43% по данным оценки независимой экспертной комиссии и 60% — по оценке локальных исследователей для когорты местно распространённого БКРК, а для когорты метастатического БКРК — 30 и 45% соответственно. Медианная продолжительность ответа составила 7,6 мес., а ВБП — 9,5 мес. в обеих когортах. После 39 мес. наблюдения ЧОО по оценке локальных исследователей составила 60,3% для группы пациентов с местно распространённым БКРК и 48,5% для пациентов с метастатическим БКРК. Медианная продолжительность ответа составила 26,2 мес. для местно распространённого БКРК и 14,8 мес. для метастатического БКРК. Медиану ОВ не удалось установить в когорте местно распространённого БКРК, в то время как в когорте метастатического БКРК она составила 33,4 мес. [12–14]. В 2015 году FDA и EMA был одобрен к применению для лечения взрослых пациентов с местно распространённым БКРК, с рецидивом после операции или лучевой терапии, или пациентов, не являющихся кандидатами для хирургического вмешательства или лучевой терапии, еще один Hedgehog ингибитор сонидегиб (ТН Одомзо)[26]. Эффективность и безопасность препарата была изучена в международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном не сравнительном исследовании BOLT II фазы с участием 230 пациентов. Первичной конечной точкой исследования была ЧОО, доля пациентов с наилучшим общим ответом. Вторичные конечные точки включали частоту и продолжительность ответа, выживаемость без прогрессирования ВБП ОВ и безопасность. ЧОО у пациентов с местно распространённым БКРК составила 56% (95% ДИ 43–68) Медиана ВБП составила 22,1 мес. (95% ДИ не достигнут), медиана длительности ответа на терапию 26,1 мес. (95% ДИ не достигнут) при применении сонидегиба по схеме 200 мг 1 р/сут. Большинство нежелательных явлений были контролируемыми и обратимыми при прерывании терапии или снижении дозы. Медиана продолжительности терапии сонидегибом составила 11,0 мес. — 68% пациентов принимали ЛП 8 мес. и более, 43% пациентов — 12 мес. и более, 24% пациентов — 20 мес. и более [9–11]. В РФ ЛП сонидегиб стал доступен с 2024 г.

На сегодняшний момент в КР и Перечень ЖНВЛП включён только один Hedgehog ингибитор — висмодегиб. Препарат рекомендован к применению в 1 линии терапии у взрослых в возрасте старше 18 лет для лечения метастатической или местно распространённой БКРК при рецидиве после хирургического лечения или нецелесообразности хирургического лечения или лучевой терапии.

Прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности сонидегиба и

[26] European Medicines Agency. Odomzo (Sonidegib). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/odomzo#authorisation-details

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-184-201

висмодегиба не проводилось. На основании проведённых нами собственных расчётов ОШ прогрессии заболевания у пациентов с местно распространённым БКРК, получающих терапию ЛП сонидегиб и висмодегиб, через 12 мес. с момента начала терапии составило 0,27778 (95% ДИ 0,125–0,618; *p*=0,0017; *Z*=3,143). Вероятность прогрессии в группах сонидегиба и висмодегиба составила 0,182 и 0,444 соответственно, а ОР равнялся 0,409 (95% ДИ 0,229–0,732). Таким образом, снижение риска прогрессирования при использовании сонидегиба по сравнению с висмодегибом составило 59,1%. Результаты анализа данных и оценка значимости различий между пропорциями пациентов без прогрессии заболевания при использовании сонидегиба и висмодегиба также позволили сделать выводы о достоверных различиях в клинических исходах между анализируемыми технологиями по критерию ВБП — χ^2=9,2007, df=1, *p*=0,002419, 95% ДИ 0,09312–0,432132.

Исходя из методики оценки прямых затрат, затраты на терапию 1 линии в расчёте на 1 пациента при использовании висмодегиба составят 2,84 млн руб. в год, в случае применения сонидегиба — 2,53 млн руб. в год. Разница в затратах между альтернативными сценариями лечения в абс. значениях равна 308,55 тыс. руб. (или 10,86%) в расчёте на 1 пациента в пользу сонидегиба (табл. 8).

Согласно полученным данным применение ЛП сонидегиб при большей эффективности требует меньших затрат. При базовых значениях медианы ВБП для сонидегиба и висмодегиба 22,1 и 12,9 мес. соответственно показатель CER составил 114 626,71 руб. для сонидегиба и 220 294,99 руб. для висмодегиба, что свидетельствует о клинико-экономических преимуществах сонидегиба. Изменение эффективности ЛП сонидегиб и висмодегиб (медиана ВБП) в рамках ДИ показали устойчивость полученных в исследовании результатов: использование ЛП сонидегиб остаётся доминирующей технологией по показателю CER при варьировании значений показателя эффективности и цен на ЛП (Рис. 4).

При разнице в эффективности по критерию ВБП между ЛП сонидегиб и висмодегиб в 9,2 мес. ICER для сонидегиба составил 175 050,21 руб. на 1 единицу дополнительной эффективности — 1 мес. ВБП. При снижении эффективности сонидегиба до нижней границы ДИ (ВБП 14,8 мес.) и базовом значении медианы ВБП для висмодегиба 12,9 мес. ICER для сонидегиба составит 36 527,03 руб. на 1 мес. ВБП при разнице в эффективности 1,9 мес. При исходном значении ВБП для сонидегиба 22,1 мес. и увеличении эффективности висмодегиба до верхней границы ДИ (медиана ВБП 14,8 мес.) ICER для сонидегиба будет равен 158 973,90 руб. на 1 мес. ВБП при разнице в эффективности 7,3 мес.

При статистически значимых преимуществах в эффективности препарата сонидегиб процент отклонения в затратах в базовом сценарии составил «-10,86%» в пользу сонидегиба. В абсолютных значения в расчёте на 1 пациента экономия составила 308,55 тыс. руб. на пациента.

Для интерпретации полученных результатов в отношении разницы в затратах мы использовали положения правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения[27]. В случае если клиническая эффективность ЛП статистически значимо выше по сравнению с альтернативным вариантом лечения, а разница в прямых медицинских затратах свыше 10%, то применение такого ЛП характеризуется меньшими затратами. Таким образом, мы можем говорить, что использование ЛП сонидегиб характеризуется меньшими затратами на терапию в сравнении с висмодегиб при статистически значимо большей эффективности по критерию ВБП.

В рамках проведённого анализа чувствительности было показано, что экономическая целесообразность применения сонидегиба в 1 линии сохраняется в диапазоне увеличения ПОЦ на ЛП от 5 до 20% при участии в закупках для обеспечения государственных и муниципальных нужд как оригинального, так и воспроизведённого ЛП в рамках МНН висмодегиб. При увеличении цены на сонидегиб от 5 до 20% наблюдается постепенное снижение экономической выгоды сонидегиба, однако даже при максимальном увеличении цены (+20%), разница в затратах составляет +6,97% и считается «несущественной»[28]. Это говорит о том, что результаты устойчивы к изменению цены сонидегиба в данном диапазоне.

При снижении цены на висмодегиб до 161 605,16 руб. (цена воспроизведённого ЛП) и базовом значении цены на сонидегиб (189 158,29 руб.) процент отклонения в затратах между альтернативными сценариями лечения увеличится до +9,25%, что также не приводит к существенному увеличению прямых затрат при оказании медицинской помощи пациентам с местно распространённым БКРК[29]. Снижение цен на оба препарата приводит к уменьшению разницы в затратах (до паритета 0,45%). Результаты анализа чувствительности приведены в таблице 9.

Сравнительный анализ эффективности по критерию ВБП выявил преимущество сонидегиба над висмодегибом: ОШ прогрессии заболевания у пациентов с местно распространённым БКРК через 12 мес. с момента начала терапии 0,27778 (95% ДИ

[27] Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 г. № 871 (ред. от 25.07.2024 г.) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
28 Там же.
[29] Клинические рекомендации. Базальноклеточный рак кожи, 2024.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

0,125–0,618, *p*=0,0017, *Z*=3,1423). Снижение риска прогрессирования при использовании сонидегиба по сравнению с висмодегибом составляет 59,1% (ОР=0,409; 95% ДИ 0,229–0,732, *p*=0,0026, *Z*=3,013). Результаты проверки гипотезы о равенстве долей пациентов с местно распространённым БКРК без прогрессии заболевания через 12 мес. после начала терапии также позволили сделать выводы о наличии статистически значимых различиях в эффективности между двумя методами лечения в пользу сонидегиба — χ^2=9,2007, df=1, *p*=0,002419, 95% ДИ 0,09312–0,432132.

Затраты на терапию ЛП сонидегиб в течение 1 года в расчёте на 1 пациента составили 2,53 млн руб., что ниже на 10,86% по сравнению с висмодегибом, что соответствует абсолютной экономии в размере 308,55 тыс. руб. на 1 пациента. Таким образом, при большей эффективности применение сонидегиба требует меньших затрат.

Показатель CER для сонидегиба ниже (114 626,71 руб.) по сравнению с висмодегибом (220 294,99 руб.), что также свидетельствует о клинико-экономических преимуществах сонидегиба. Изменение ключевых параметров для расчёта в рамках анализа чувствительности не повлияло на полученные результаты. По показателю CER применение сонидегиба остаётся доминирующей технологией и при значении медианы ВБП 14,8 мес. — CER для сонидегиба 171 165,56 руб., что ниже CER для висмодегиба как при исходных значениях эффективности для ЛП, так и при увеличении эффективности висмодегиба в рамках ДИ (192 013,87 руб.). При разнице в эффективности по критерию ВБП между ЛП сонидегиб и висмодегиб в 9,2 мес. ICER для сонидегиба составил 175 050,21 руб. на 1 единицу дополнительной эффективности — 1 мес. ВБП.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании проведена клинико-экономическая оценка применения лекарственного препарата сонидегиб с позиции системы здравоохранения в рамках краткосрочной перспективы. Представляется целесообразным дальнейшее изучение клинико-экономических характеристик сонидегиба в долгосрочной перспективе с точки зрения влияния на показатели общей выживаемости и достижение целевых показателей национального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» [23, 24].

Перспективным направлением для дальнейшего анализа клинико-экономических последствий применения сонидегиба в широкой практике также является использование более сложных математических моделей. Интересны, например, результаты, полученные M. Purser и соавт. [25]. Авторами была разработана модель разделённой выживаемости для анализа ожидаемых прямых медицинских затрат, сохранённых лет жизни (LYG) и сохранённых лет жизни с поправкой на качество (QALY) в рамках временного горизонта дожития пациентов с местно распространённым БКРК. Согласно результатам моделирования LYG без дисконтирования при использовании сонидегиба и висмодегиба равнялось 3,89 года для обоих компараторов. При этом ожидаемые прямые медицинские затраты для сонидегиба были ниже по сравнению с висмодегибом и составили £108,037 и £129,435 соответственно. Ожидаемые дисконтированные показатели QALY для сонидегиба и висмодегиба равнялись 2,58 и 2,46 соответственно. Анализ чувствительности показал, что результаты устойчивы к неопределённости и вариабельности ключевых параметров, использованных для расчётов. По данным авторов, сонидегиб является доминирующей технологией с точки зрения показателя QALY и меньших затрат. Таким образом, модели, основанные на разделённой выживаемости, представляют собой эффективный инструмент для оценки клинико-экономических преимуществ сонидегиба в долгосрочной перспективе.

Поскольку клинико-экономические модели ограничены доступностью и качеством исходных данных, целесообразно также учитывать данные реальной клинической практики, что позволит учесть более широкий спектр клинических исходов и повысить точность оценки [25].

С практической точки зрения и адаптации применительно к условиям реальной клинической практики также интересны результаты, полученные в исследовании R. García и соавт. [26]. Авторы провели сравнительную оценку эффективности и безопасности сонидегиба и висмодегиба на основе доступных данных из исследований BOLT и ERIVANCE с использованием показателей размера эффекта: числа пациентов, которых необходимо пролечить для достижения благоприятного эффекта (Number Needed to Treat — NNT), числа пациентов, которые должно быть подвержены риску за определённый период, чтобы у одного из них развился неблагоприятный исход (Number Needed to Harm — NNH), и соотношения пользы и риска при приёме препарата (Likelihood to be helped or harmed — LHH). Показатель NNT для сонидегиба и висмодегиба авторы рассчитывали на основе данных о ЧОО. Показатель NNH вычисляли с использованием данных о прекращении лечения вследствие нежелательных явлений и частоты возникновения нежелательных явлений. Отношение LHH рассчитывали как соотношение соответствующих значений NNH к NNT для каждого ЛП.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-184-201

Для сонидегиба (доза 200 мг) показатель NNT (число пациентов, необходимое для лечения для достижения одного объективного ответа, ЧОО) через 18 мес. составил 1,65 (95% ДИ 1,35–2,01), тогда как для висмодегиба (150 мг) через 21 мес. — 2,10 (95% ДИ 1,65–2,82). Показатель NNH (число пациентов, необходимое для наблюдения одного случая нежелательного события, приведшего к прекращению лечения) был 1,9 (95% ДИ 1,6–2,5) для сонидегиба и 1,8 (95% ДИ 1,4–2,2) для висмодегиба. Значения LHH (отношение вероятности пользы к вероятности вреда) при прекращении лечения из-за нежелательных явлений составили 1,14 для сонидегиба и 0,84 для висмодегиба, в то время как при учёте нежелательных явлений ≥3 степени тяжести — 1,41 для сонидегиба и 0,85 для висмодегиба. Показатель NNT отражает эффективность терапии и демонстрирует то, сколько пациентов необходимо пролечить, чтобы у одного из них был достигнут клинически значимый ответ. В данном случае более низкий NNT у сонидегиба (1,65) свидетельствует о более высокой вероятности достижения терапевтического эффекта по сравнению с висмодегибом (2,10). Показатель NNH характеризует риск нежелательных явлений, приводящих к отмене терапии. Значения NNH для сонидегиба (1,9) и висмодегиба (1,8) близки, что указывает на сравнительно схожую частоту отмен лечения по причине неблагоприятных эффектов. Отношение LHH интегрирует информацию о пользе и вреде лечения, отражая вероятность получения клинической пользы в сравнении с риском развития нежелательных событий. Значение LHH выше единицы (1,14 и 1,41 для сонидегиба) свидетельствует о том, что терапия сонидегибом скорее приведёт к положительному эффекту, чем к прекращению лечения по причине нежелательных явлений, тогда как значения ниже единицы (0,84 и 0,85 для висмодегиба) указывают на обратное — риск вреда превышает вероятность пользы. На основании полченных результатов, авторы сделали выводы о том, что данные показатели подтверждают более благоприятный профиль соотношения пользы и риска у сонидегиба по сравнению с висмодегибом. Однако делают заключение, что полученные выводы требуют подтверждения в условиях клинической практики и/или в рандомизированных прямых сравнительных исследованиях [26].

Ограничения исследования

Ввиду отсутствия прямых сравнительных исследований между ЛП висмодегиб и сонидегиб выбор метода исследования (обоснование гипотезы исследования) был осуществлён на основании собственных расчётов ОШ и ОР прогрессии заболевания у пациентов с местно распространённым БКРК, получавших терапию данными ЛП, через 12 мес. с момента начала лечения и результатах проверки гипотезы о равенстве долей пациентов с местно распространённым БКРК без прогрессии заболевания через 12 мес. после начала терапии.

В исследовании использовался консервативный сценарий для оценки прямых медицинских затрат на системную таргетную терапию пациентов с местно распространённым БКРК: учёт затрат только на 1 линию терапии. Российским обществом клинической онкологии рекомендовано применение ингибиторов PD-1 после прогрессии заболевания на фоне применения ингибиторов Hedgehog. Во 2 линии терапии расходы на 1 введение, например для ниволумаба, составят 205 104,24 руб. при режиме дозирования 240 мг каждые 14 дней и 341 840,40 руб. при режиме дозирования 480 мг каждые 21 день [7] средней цене за 1 мг 7 769,01 по данным ЕСКЛП[30] и НДС 10%. Затраты на 1 месяц лечения ингибиторами Hedgehog в 1 линии равны 236 817,11 руб. при использовании висмодегиба и 211 104,20 руб. в случае применения сонидегиба. Снижение риска прогрессирования при использовании сонидегиба в 1 линии потенциально способствует сокращению бюджетные расходов при переходе пациентов с местно распространённым БКРК на 2 линию терапии.

Несмотря на объективные допущения и ограничения исследования, даже в условиях консервативного сценария оценки выявлены клинико-экономические преимущества лекарственного препарата сонидегиб. Накопление и анализ данных реальной практики ведения пациентов с местно распространённым БКРК после прогрессии на фоне применения ингибиторов Hedgehog позволит в дальнейшем уточнить и дополнить клинико-экономические характеристики сонидегиба. Тем не менее, уже полученные результаты позволяют сделать вывод о положительном клинико-экономическом влиянии препарата при его применении в широкой клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных в исследовании результатов была подтверждена гипотеза о клинико-экономических преимуществах сонидегиба при лечении местно распространённого БКРК и получены данные о клинико-экономической целесообразности применения сонидегиба в условиях широкой клинической практики.

[30] Единый структурированный справочник-каталог лекарственных препаратов. Ниволумаб. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://esklp.egisz.rosminzdrav.ru/esklp/smnn?smnn_gid=1ee6860a-bf5b-11e9-bd5d-93a13b914aa9&page=1&per_page=40

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование проводилось при поддержке компании «Сан Фармасьютикал Лимитед» (Индия). Спонсор не оказывал влияние на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.И. Ивахненко — разработка дизайна исследования, сбор и критический анализ научной литературы и нормативных правовых документов, сбор и анализ данных, моделирование и интерпретация результатов, написание, редактирование и оформление статьи, финальное утверждение рукописи; В.В. Ряженов — критический анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; М.Ю. Фролов — критический анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи; В.А. Рогов — критический анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания, редактирование статьи. Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поиска литературы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. McDaniel B., Steele R.B. Basal Cell Carcinoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025.
2. Peris K., Fargnoli M.C., Kaufmann R., Arenberger P., Bastholt L., Seguin N.B., Bataille V., Brochez L., Del Marmol V., Dummer R., Forsea A.M., Gaudy-Marqueste C., Harwood C.A., Hauschild A., Höller C., Kandolf L., Kellerners-Smeets N.W.J., Lallas A., Leiter U., Malvehy J., Marinović B., Mijuskovic Z., Moreno-Ramirez D., Nagore E., Nathan P., Stratigos A.J., Stockfleth E., Tagliaferri L., Trakatelli M., Vieira R., Zalaudek I., Garbe C.; EADO"A, EDF"B, ESTRO"C, UEMS"D and EADV"E. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023 // Eur J Cancer. – 2023. – Vol. 192. – P. 113254. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113254
3. Kim D.P., Kus K.J.B., Ruiz E. Basal Cell Carcinoma Review // Hematol Oncol Clin North Am. – 2019. – Vol. 33, No.1. – P. 13–24. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.09.004
4. Janda M., Olsen C.M., Mar J., Cust A.E. Early detection of skin cancer in Australia - current approaches and new opportunities // Public Health Res Pract. – 2022. – Vol. 32, No. 1. – P. 3212204. DOI: 10.17061/phrp3212204
5. Орлова К.В., Мартынова М.В., Петенко Н.Н., Назарова В.В., Демидов Л.В. Базальноклеточный рак кожи. Эпидемиология местно-распространенных и метастатических форм по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России // Современная онкология. – 2025. – Т. 27, №1. – С. 14–18. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203188
6. Петенко Н.Н., Демидов Л.В. Лечение базальноклеточного рака. Опыт применения висмодегиба // Медицинский Совет. 2018. – Т. 10. – С. 42–48. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-42-48
7. Утяшев И.А., Крамчанинов М.М., Орлова К.В., Мудунов А.М., Трофимова О.П., Петенко Н.Н., Зиновьев Г.В., Назарова В.В., Мудунов А.М., Крамчанинов М.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных немеланоцитарных опухолей кожи (базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи, карцинома меркеля) // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2022. – Т. 12, № 3s2-1. – С. 672–696. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-672-696
8. Odom D., Mladsi D., Purser M., Kaye J.A., Palaka E., Charter A., Jensen J.A., Sellami D. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Sonidegib and Vismodegib in Advanced Basal Cell Carcinoma // J Skin Cancer. – 2017. – Vol. 2017. – P. 6121760. DOI: 10.1155/2017/6121760
9. Lewis K., Dummer R., Farberg A.S., Guminski A., Squittieri N., Migden M. Effects of Sonidegib Following Dose Reduction and Treatment Interruption in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma During 42-Month BOLT Trial // Dermatol Ther (Heidelb). – 2021. – Vol. 11, No. 6. – P. 2225-2234. DOI: 10.1007/s13555-021-00619-4
10. Lear J.T., Migden M.R., Lewis K.D., Chang A.L.S., Guminski A., Gutzmer R., Dirix L., Combemale P., Stratigos A., Plummer R., Castro H., Yi T., Mone M., Zhou J., Trefzer U., Kaatz M., Loquai C., Kudchadkar R., Sellami D., Dummer R. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2018. – Vol. 32, No. 3. – P. 372–381. DOI: 10.1111/jdv.14542
11. Migden M.R., Guminski A., Gutzmer R., Dirix L., Lewis K.D., Combemale P., Herd R.M., Kudchadkar R., Trefzer U., Gogov S., Pallaud C., Yi T., Mone M., Kaatz M., Loquai C., Stratigos A.J., Schulze H.J., Plummer R., Chang A.L., Cornélis F., Lear J.T., Sellami D., Dummer R. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial // Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16, No. 6. – P. 716–728. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70100-2
12. Sekulic A., Migden M.R., Basset-Seguin N., Garbe C., Gesierich A., Lao C.D., Miller C., Mortier L., Murrell D.F., Hamid O., Quevedo J.F., Hou J., McKenna E., Dimier N., Williams S., Schadendorf D., Hauschild A.; ERIVANCE

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-184-201

BCC Investigators. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study // BMC Cancer. – 2017. – Vol. 17, No. 1. P. 332. DOI: 10.1186/s12885-017-3286-5. Erratum in: BMC Cancer. – 2019. – Vol. 19, No. 1. – P. 366. DOI: 10.1186/s12885-019-5568-6

13. Chang A.L., Arron S.T., Migden M.R., Solomon J.A., Yoo S., Day B.M., McKenna E.F., Sekulic A. Safety and efficacy of vismodegib in patients with basal cell carcinoma nevus syndrome: pooled analysis of two trials // Orphanet J Rare Dis. – 2016. – Vol. 11, No. 1. – P. 120. DOI: 10.1186/s13023-016-0506-z
14. Sekulic A., Migden M.R., Oro A.E., Dirix L., Lewis K.D., Hainsworth J.D., Solomon J.A., Yoo S., Arron S.T., Friedlander P.A., Marmur E., Rudin C.M., Chang A.L., Low J.A., Mackey H.M., Yauch R.L., Graham R.A., Reddy J.C., Hauschild A. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 366, No. 23. – P. 2171–2179. DOI: 10.1056/NEJMoa1113713
15. Горяйнов С.В., Реброва О.Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 2. – С. 6–9. DOI: 10.15690/pf.v9i2.237
16. Guyot P., Ades A.E., Ouwens M.J., Welton N.J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves // BMC Med Res Methodol. – 2012. – Vol. 12. – P. 9. DOI: 10.1186/1471-2288-12-9
17. Bossi P., Ascierto P.A., Basset-Seguin N., Dreno B., Dummer R., Hauschild A., Mohr P., Kaufmann R., Pellacani G., Puig S., Moreno-Ramírez D., Robert C., Stratigos A., Gutzmer R., Queirolo P., Quaglino P., Peris K. Long-term strategies for management of advanced basal cell carcinoma with hedgehog inhibitors // Crit Rev Oncol Hematol. – 2023. – Vol. 189. – P. 104066. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.104066
18. Paradisi A., Mannino M., Brunetti F., Bocchino E., Di Stefani A., Peris K. Advanced Basal Cell Carcinoma: A Narrative Review on Current Systemic Treatments and the Neoadjuvant Approach // J Pers Med. – 2025. – Vol. 15, No. 6. – P. 226. DOI: 10.3390/jpm15060226
19. Кубанов А.А., Сайтбурханов Р.Р., Плахова К.И., Кондрахина И.Н. Возможности нехирургических методов лечения базальноклеточного рака кожи // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. – Т. 97, № 6. – С. 20–32. DOI: 10.25208/vdv1294
20. Patel S., Armbruster H., Pardo G., Archambeau B., Kim N.H., Jeter J., Wu R., Kendra K., Contreras C.M., Spaccarelli N., Dulmage B., Pootrakul L., Carr D.R., Verschraegen C. Hedgehog pathway inhibitors for locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: A real-world single-center retrospective review // PLoS One. – 2024. – Vol. 19, No. 4. – P. e0297531. DOI: 10.1371/journal.pone.0297531
21. Lavasidis G., Tzamalis A., Tsinopoulos I., Ziakas N. Exploring vismodegib: A non-surgical breakthrough in the management of advanced periocular basal cell carcinoma // Cancer Treat Res Commun. – 2024. – Vol. 39. – P. 100796. DOI: 10.1016/j.ctarc.2024.100796
22. Casey D., Demko S., Shord S., Zhao H., Chen H., He K., Putman A., Helms W., Keegan P., Pazdur R. FDA Approval Summary: Sonidegib for Locally Advanced Basal Cell Carcinoma // Clin Cancer Res. – 2017. – Vol. 23, No. 10. – P. 2377-2381. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2051
23. Ряженов В.В., Орлов С.В., Ивахненко О.И. Влияние препарата дурвалумаб на достижение целевого показателя «снижение смертности населения от новообразований» при распространенном мелкоклеточном раке легкого // Современная онкология. – 2022. – Т. 24, №1. – С. 30–40. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201498
24. Ивахненко О.И., Ряженов В.В., Фалалеева Н.А. Оценка клинико-экономических последствий применения даратумумаба в комбинации с леналидомидом в 1-й и 2-й линиях терапии пациентов с множественной миеломой // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2024. – Т. 17, № 1. – С. 5–21. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2024.237
25. Purser M., Mladsi D., Kaye J.A., PCN130 – Cost-Efffectivenes of Sonidegib Versus Vismodegib for The Treatment of Patients with Locally Advanced Basal Cell Carcinoma Not Amenable to Surgery or Radiotherapy // Value in Health. – 2016. – Vol. 19, No. 7. – P. A731. DOI: 10.1016/j.jval.2016.09.2204.
26. García Ruiz A.J., García-Agua Soler N., Herrera Acosta E., Zalaudek I., Malvehy J. Benefit-risk assessment of sonidegib and vismodegib in the treatment of locally advanced basal cell carcinoma // Drugs Context. – 2022. – Vol. 11. – P. 2022-1-2. DOI: 10.7573/dic.2022-1-2

АВТОРЫ

Ивахненко Оксана Игоревна — ассистент кафедры регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); магистр права. ORCID ID: 0000-0002-9483-3171. E-mail: oii@hta-expert.ru

Ряженов Василий Вячеславович — доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-1278-5883. E-mail: 5052568@mail.ru

Фролов Максим Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0389-560X. E-mail: clinpharmrussia@yandex.ru

Рогов Владимир Александрович — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2164-2323. E-mail: var85@ya.ru

ОБЗОР

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

УДК 615.214.23

Check for updates

CC BY

Комплексный обзор фармакологических, терапевтических и токсикологических свойств борной кислоты и других борсодержащих соединений: текущее состояние и будущие перспективы

О. Юнусоглу, И. Калфа, М.Э. Демирель, М.А. Бинзет, У.З. Севинч, И. Тюрель, А.Х. Курт

Университет имени Болу Абант Иззет Байсал,
14030, Турция, Болу Меркез/Болу, Кампус Гёлкёй

E-mail: orucfarm@gmail.com

Получена 05.01.2025 После рецензирования 17.07.2025 Принята к печати 19.07.2025

Цель. В этом обзоре собрана информация, полученная в результате комплексного изучения научных ресурсов о последних достижениях в области здравоохранения, касающихся борных кислот и БСС, а также представлены текущие и будущие перспективы.

Материалы и методы. Источники литературы были собраны с использованием нескольких баз данных (WOS, PubMed, Scopus, Science Direct, SciVerse, SciELO, Cochrane Library, Embase и Академия Google). Были систематизированы данные о воздействии на здоровье борных кислот и БСС, используемых в доклинических и клинических исследованиях.

Результаты и заключение. Различные природные и синтетические борсодержащие соединения (БСС) все чаще используются в здравоохранении. На сегодняшний день 5 препаратов БСС (бортезомиб, крисаборол, иксазомиб, тавaборол и ваборбактам) одобрены Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для различных клинических целей. Также известно, что более 10 соединений на основе бора (алабостат, борокаптат натрия, воромицин, TOL-463 и другие) исследуются на различных этапах клинических испытаний. Кроме того, как видно, продолжаются клинические исследования комбинаций различных лекарственных средств с БСС для применения по новым показаниям. Кроме того, отмечается, что бор и борсодержащие соединения широко используются в качестве пищевых добавок. В этом обзоре также представлен анализ последних достижений в области фармакологической активности борных кислот и БСС, включая антиоксидантные, противовоспалительные, антиатеросклеротические, противоопухолевые, антимикробные, противопаразитарные, противовирусные, противопротозойные, кардиопротекторные, гепатопротекторные, нейропротекторные, остеопротекторные, противодиабетические, антиапоптотические, против ожирения, ферроптоз, влияние на иммунную систему, противоэпилептическую, антипаркинсоническую и альцгеймеровскую активность и соответствующие механизмы действия, полученные в ходе исследований как *in vitro*, так и *in vivo*.

Ключевые слова: борсодержащие соединения; фармакологический профиль; борсодержащие лекарственные средства; медицинское применение

Список сокращений: 4-OHFBA — 4-гидроксифенилбороновая кислота; АД — Болезнь Альцгеймера; АЛТ — аланинаминотрансфераза; APAP — ацетаминофен; АСТ — аспартаттрансаминаза; Aβ — бета-амилоид; БК — борная кислота; BAD — связанный с BCL2 агонист белка клеточной гибели; БСС — борсодержащие соединения; BCL-2 — белок, регулирующий уровень апоптоза в клетках; BIRC-2 — белок 2, содержащий бакуловирусный IAP; БНЗТ — бор-нейтронозахватная терапия; BODIPY — дипиррометен бора; ВРН — тетраборат натрия пентагидрат; цАМФ — циклическиq аденозинмонофосфат; CAT — каталаза; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ЦФА — циклофосфамид; ДПП — дипептидилпептидаза; EMA — Европейское агентство лекарственных средств; FAP — белок активации фибробластов; ФАС — фетальный алкогольный синдром; FDA — Управление по контролю за продуктами и лекарствами США; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; GPx4 — глутатионпероксидаза 4; GSH — глутатион; hBN — гексагональный нитрид бора; HCV — вирус гепатита С; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; СН — сердечная недостаточность; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; HUVEC — эндотелиальные клетки пупочной вены человека; I/R — ишемия и реперфузия; ИФН-γ — гамма-интерферон; ИЛ — интерлейкин; iNOS — индуцируемая синтаза оксида азота; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПС — липополисахарид; LxR-α — альфа-Х-рецептора печени; МДА — малоновый диальдегид; МФ — фиброз миокарда; ИМ — инфаркт миокарда; $МФП^+$ — 1-метил-4-фенилпиридиний; MPЗС — метициллинрезистентный золотистый стафилококк; $НАД^+$ — никотинамидадениндинуклеотид; NF-κB — ядерный фактор каппа B; NO — оксид азота; OEA — олеоилэтаноламид; ПБНЗТ — протонно-бор-нейтронозахватная терапия; БП — болезнь Паркинсона; PPARγ — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма; QCT — кверцетин; АФК — активные формы кислорода; СОД — супероксиддисмутаза; SREBP-1c — белок, связывающий регуляторный элемент стерола 1; ТАС — общий антиоксидантный статус; TNF-α — фактор некроза опухоли альфа; ОС — общий окислительный статус; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

Для цитирования: О. Юнусоглу, И. Калфа, М.Э. Демирель, М.А. Бинзет, У.З. Севинч, И. Тюрель, А.Х. Курт. Комплексный обзор фармакологических, терапевтических и токсикологических свойств борной кислоты и других борсодержащих соединений: текущее состояние и будущие перспективы. *Фармация и фармакология.* 2025;13(3):202-238. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-3-202-238

© О. Юнусоглу, И. Калфа, М.Э. Демирель, М.А. Бинзет, У.З. Севинч, И. Тюрель, А.Х. Курт, 2025

For citation: O. Yunusoglu, I. Kalfa, M.E. Demirel, M.A. Binzet, U.Z. Sevinc, I. Turel, A.H. Kurt. A Comprehensive Review of the Pharmacological, Therapeutic, and Toxicological Properties of Boric Acid and Other Boron-Containing Compounds: Current Landscape and Future Perspectives. *Pharmacy & Pharmacology.* 2025;13(3):202-238. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2025-13-3-202-238

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

REVIEW

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-202-238

A comprehensive review of the pharmacological, therapeutic, and toxicological properties of boric acid and other boron-containing compounds: current landscape and future perspectives

O. Yunusoglu, I. Kalfa, M.E. Demirel, M.A. Binzet, U.Z. Sevinc, I. Turel, A.H. Kurt

Bolu Abant Izzet Baysal University
Golkoy Campus, Bolu Merkez/Bolu, Turkiye, 14030

E-mail: orucfarm@gmail.com

Received 05 Jan 2025 | After peer review 17 July 2025 | Accepted 19 July 2025

The aim. In this review, information obtained through a comprehensive scan of scientific resources on recent developments in the field of health regarding boric acids and BCCs is brought together, and current and future perspectives are presented.
Matherial and methods. The literature studies on boron were collected using multiple databases (WOS, PubMed, Scopus, Science Direct, SciVerse, SciELO, Cochrane Library, Embase and Google Scholar). The health effects of boric acids and BCCs used in preclinical and clinical studies were systematically compiled.
Results and conclusion. Different natural and synthetic boron-containing compounds (BCCs) are increasingly used in the healthcare sector. To date, five BCCs drugs (bortezomib, crisaborole, ixazomib, tavaborole and vaborbactam) have been approved by the Food and Drug Administration, for diverse clinical applications. It is also understood that more than ten boron-based compounds (alabostat, sodium borocaptate, voromycin, TOL-463 and others) are being investigated in different clinical trial phases. In addition, it is seen that clinical studies are continuing for combinations of various drugs with BCCs for use in new indications. In addition, it is observed that boron and boron-containing compounds are widely used as supplements. This review also provides an overview of recent advances in the pharmacological activities of boric acids and BCCs, including antioxidant, anti-inflammatory, anti-atherosclerotic, anticancer, antimicrobial, antiparasitic, antiviral, antiprotozoal, cardioprotective, hepatoprotective, neuroprotective, osteoprotective, antidiabetic, anti-apoptotic, anti-obesity, ferroptosis properties, effects on immune system, antiepileptic, anti-Parkinson, and anti-Alzheimer's activities and the mechanisms of action involved, obtained from both *in vitro* and *in vivo* studies.
Keywords: boron-containing compounds; pharmacological profile; boron containing drugs; medical applications
Abbreviations: 4-OHFBA — 4-hydroxyphenylboronic acid; AD — Alzheimer's disease; ALT — alanine transaminase; APAP — acetaminophen; AST — aspartate transaminase; Aβ — Amyloid beta; BA — boric acid; BAD — BCL-2 associated agonist of cell death; BCCs — boron-containing compounds; BCL-2 — B-cell lymphoma 2; BIRC-2 — Baculoviral IAP repeat Containing-2; BNCT — boron neutron capture therapy; BODIPY — boron–dipyrrin; BPH — borax pentahydrate; cAMP — cyclic adenosine monophosphates; CAT — catalase; CD — cardiovascular diseases; CP — cyclophosphamide; DPPs — dipeptidyl peptidases; EMA — European Medicines Agency; FAP — fibroblast activation protein; FAS — fetal alcohol syndrome; FDA — U.S. Food and Drug Administration; GI — gastrointestinal; GPX4 — glutathione peroxidase 4; GSH — glutathione; hBNs — hexagonal boron nitride nanoparticles; HCV — hepatitis C virus; HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol; HF — heart failure; HIV — human immunodeficiency virus; HUVEC — human umbilical vein endothelial cells; I/R — ischemia and reperfusion; IFN-γ — interferon-gamma; IL — interleukin; iNOS — inducible nitric oxide synthase; LDL — low-density lipoprotein; LPS — lipopolysaccharide; LxR-α — liver X receptor alpha; MDA — malondialdehyde; MF — myocardial fibrosis; MI — myocardial infarction; MPP+ — 1-methyl-4-phenylpyridinium; MRSA — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NaB — sodium pentaborate pentahydrate; NAD^+ — nicotinamide adenine dinucleotide; NF-κB — nuclear factor kappa B; NO — nitric oxide; OEA — oleoylethanolamide; PBCT — proton boron capture therapy; PD — Parkinson's disease; PPARγ — peroxisome proliferator-activated receptor gamma; QCT — quercetin; ROS — reactive oxygen species; SOD — superoxide dismutase; SREBP-1c — sterol regulatory element-binding protein 1c; TAC — total antioxidant capacity; TNF-α — tumor necrosis factor-alpha; OC — total oxidative status; WHO — World Health Organization.

ВВЕДЕНИЕ

Бор — это природный микроэлемент, встречающийся как в окружающей среде, так и в живых системах, где он играет различные роли во многих биологических процессах [1]. Он содержится в земной коре, почве и океанах в определённых концентрациях. Средняя концентрация бора в почве составляет 10–20 ppm [2]. Бор встречается в различных регионах мира, особенно велики его запасы в таких странах, как США, Турция, Бразилия, Россия и Китай [3, 4]. Участвуя в процессах гидроксилирования, бор играет важную роль в производстве и метаболизме ряда превращений [5, 6]. Прежде всего, при нейтральных уровнях pH, присутствующих в большинстве биологических жидкостей, бор присутствует в виде борной кислоты (БК; H_3BO_3) и небольшого количества аниона бората ($B(OH)_4^-$). Как БК, так и борат имеют тенденцию

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

образовывать комплексы с сахарами и другими соединениями, содержащими транс-гидроксильные группы [7]. Известно, что соединения бора растворимы в воде. Как бура, так и БК растворимы в воде, при этом хорошо известно, что растворимость БК в воде возрастает с повышением температуры [8].

Бороорганические соединения являются одним из наиболее универсальных классов органических молекул, содержащих гетероатом [9]. Такая универсальность обусловлена уникальными химическими свойствами бора. В аналитической химии слабокислотный характер атома бора по Льюису особенно ценится в таких областях, как определение содержания углеводов и фторидов [9]. Это свойство играет важную роль в аналитических процессах благодаря его способности образовывать тетракоординированные бораты с фторид-анионами и полиолами [10, 11]. Бор более электроположителен, чем углерод, и это фундаментальное свойство наиболее эффективно используется в органическом синтезе, который стал одной из важнейших областей применения бороорганических соединений [9]. Это свойство бора обеспечивает каталитические эффекты и селективные реакции при различных органических превращениях. Учитывая способность бора ковалентно связываться с биологическими мишенями, можно предположить, что бороорганические соединения являются простыми электрофилами, подобными акрилатам, эпоксидам и альдегидам, которые являются известными электрофильными агентами химической биологии [12]. Однако поведение бора в биологических системах сложнее, что делает его уникальным химическим инструментом. Согласно исследованиям, бор обладает способностью образовывать множественные ковалентные связи с белком, хотя борные кислоты гидратируются в водном растворе, и в некоторых ситуациях было отмечено, что бор косвенно взаимодействует с гистидином через молекулу воды [13]. Это свойство позволяет бору использовать уникальный механизм связывания в биологических системах. Бор и его соединения также используются для разработки методов анализа лекарственных препаратов [14–16] и для регулирования различных химических реакций [17–19]. Роль соединений бора в химической биологии и создании лекарственных препаратов растёт. Уникальные химические свойства, механизмы избирательного связывания и низкая токсичность бора делают его ценным элементом для разработки лекарственных средств.

Концентрации бора различаются у разных видов, а низкие уровни бора подавляют рост [20-22]. Бор, признанный микроэлементом, обладает низкой токсичностью для млекопитающих и необходим для развития организма животных и человека [23, 24]. Кроме того, предполагается, что оптимальное потребление бора положительно влияет на рост и развитие костей [25, 26], пролиферацию и дифференцировку клеток крови и функции мозга [27–29]. Однако также сообщалось, что чрезмерное потребление бора может быть токсичным [30, 31]. Экспериментальное применение бора на животных и людях, как было показано, приводит к заметнму улучшению иммунитета, антиоксидантного действия, роста и эмбрионального развития [1]. Природные соединения бора обладают антибактериальными, противовирусными и противоопухолевыми свойствами [32, 33]. Бор необходим для совершения широкого спектра метаболических процессов в микроорганизмах, включая действие антибиотиков, азотфиксацию и определение кворума [34]. Кроме того, благодаря своим противовоспалительным свойствам, эти соединения используются в качестве пищевых добавок для лечения нейровоспаления и нейродегенерации [35]. Примерно 80% населения земного шара использует традиционную медицину для оказания медицинской помощи [36]. У людей с дефицитом бора снижение высокочастотной мозговой активности связано с ухудшением памяти [37–39]. Бура, одно из соединений бора, обладает антисептическим, противогрибковым и противовирусным действием, а также антиостеопоротическими, противовоспалительными, гипогликемическими и антикоагулянтными свойствами [40, 41]. Благодаря своей способности уничтожать свободные радикалы, он также обладает антиоксидантными свойствами. Он подавляет пролиферацию опухолевых клеток и проявляет противоопухолевый эффект, индуцируя апоптоз [42–44]. В многочисленных исследованиях также сообщалось, что БА обладает антиоксидантными [45], антигенотоксическими [46], антиканцерогенными [47], нецитотоксическими [48] и металл-хелатирующими свойствами [49, 50]. Борсодержащие соединения (БСС) обладают широким спектром фармакологической активности (Рис. 1).

В настоящее время химики-медики исследуют небольшие соединения на основе бора из-за свойств кислоты Льюиса, которые делают его реактивным по отношению к нуклеофилам, содержащимся в ферментах, нуклеиновых кислотах и углеводах [51]. Недавно Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) ввело санкции на 3 БСС: 2 из категории БК и 1 — бензоксазолы [51, 52]. Борные кислоты служат аналогами переходных состояний для таких ферментов, как протеазы и лактамазы, что позволяет эффективно подавлять их функцию. Бор вызвал значительный интерес благодаря одобрению FDA множества борсодержащих фармацевтических препаратов и существованию дополнительных

REVIEW
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-202-238

родственных фармакологических соединений, проходящих клинические испытания [6, 51]. Ему было уделено значительное внимание в связи с одобрением FDA нескольких борсодержащих препаратов и наличием дополнительных родственных фармакологических соединений, проходящих клинические испытания [51, 52]. Информация была получена из Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), веб-сайта FDA, базы данных DrugBank и различных научных источников. Борсодержащие препараты, которые на сегодняшний день получили одобрение FDA, представлены в таблице 1.

В дополнение к вышеуказанным препаратам, получившим одобрение FDA, в рамках клинических исследований (фазы I–III) исследуются различные соединения бора. Среди молекул, получивших одобрение FDA, продолжаются клинические исследования молекулы GSK8175/GSK2878175 для клинических исследований вируса гепатита C (HCV), молекулы ганфеборола гидрохлорида (GSK656) для исследований туберкулеза, молекулы ксеруборбактама (QPX7728) в качестве антибактериального средства и молекулы AN-2898 для лечения местного дерматита. В настоящее время несколько БСС проходят клинические испытания, в ходе которых изучается их потенциальное терапевтическое применение в различных областях медицины. В таблице 2 ниже приведена подробная информация об этих соединениях.

Многочисленные БСС были изучены, признаны за их полезные свойства и распространены на международном уровне [1, 69, 70]. БК, бороновые кислоты и их производные, такие как боронаты, оксобораны и производные БК, служат ингибиторами ферментов и регулируют открытие и закрытие мембранных ионных каналов [71]. Исследования показывают, что бор, наряду с кислородом, сыграл важную роль в первом синтезе молекул РНК на Земле [72]. Благодаря своим ярко выраженным электрофильным свойствам бор и его производные были включены в состав различных терапевтических препаратов, что привело в последние годы к значительным исследованиям по синтезу инновационных структур на основе бора [73–75]. Исторически сложилось так, что фармацевтическое применение бора в основном ограничивалось антисептиками, однако в последние десятилетия его терапевтический диапазон расширился и включает антибиотики и противоопухолевые препараты [76–78]. Примечательной характеристикой атома бора является его способность поглощать нейтроны, что способствовало развитию многих платформ для разработки лекарственных средств [79]. Кроме того, растёт количество документации о недавно синтезированных химических веществах на основе бора, влияющих на метаболические процессы как у животных, так и у человека [80]. Химическая структура некоторых соединений бора представлена в таблице 3.

Известно, что бор играет важную роль в росте клеток благодаря своей способности укреплять клеточные мембраны [81]. Бор необходим для роста и развития растений, способствуя здоровому росту и продуктивности [82]. По оценкам, около 90% бора в клетках растений содержится именно в клеточных стенках [81]. Бор может образовывать комплексы с такими соединениями, как полигидроксильные полимеры, пектины и полиолы, которые являются компонентами клеточной стенки [82, 83]. Таким образом, образуя сложные эфиры с цис-диольными компонентами клеточной стенки, бор способствует стабилизации и синтезу клеточной стенки, придавая клетке форму, прочность и жёсткость [1, 81]. Известно также, что растения подвержены воздействию БК, которая обычно содержится в их клеточных стенках [7, 84–86]. Чтобы в полной мере оценить потенциал бора в медицинской химии, необходимы дополнительные исследования, о чем свидетельствуют аналоги лекарственных средств, которые проявляют широкий спектр биологической активности при использовании одного атома бора или кластерных молекул бора. В этом исследовании будут освещены многие области применения химии бора в медицине, однако в последнее время появились другие обзоры и книги, которые демонстрируют достижения в области химии бора и его применения.

ЦЕЛЬ настоящего обзора — провести комплексный обзор растущей роли БК и БСС в области здравоохранения. В последние годы как натуральные, так и синтетические БСС привлекают значительное внимание благодаря своим разнообразным фармакологическим свойствам и растущей клинической значимости. Несколько БСС уже получили одобрение регулирующих органов для медицинского применения, в то время как многие другие в настоящее время проходят различные этапы клинической оценки. Кроме того, активно изучаются новые терапевтические стратегии, предполагающие комбинацию БСС с другими фармацевтическими препаратами. Этот обзор посвящён широкому спектру биологической активности, проявляемой БК и БСС, включая антиоксидантное, противовоспалительное, противоопухолевое, антимикробное, противовирусное, противопаразитарное, нейропротекторное, кардиопротекторное, гепатопротекторное, остеопротекторное и противодиабетическое действие. Подробно обсуждаются механизмы действия этих препаратов, продемонстрированные в исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo*. Кроме того, в обзоре освещается использование соединений на основе бора в качестве пищевых добавок и рассматривается их потенциальный вклад в

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

здоровье человека. Научные данные систематически собирались из множества авторитетных баз данных, включая Web of Science, PubMed, Scopus, ScienceDirect, SciVerse, SciELO, Кокрановскую библиотеку, Embase и Академия Google. Таким образом, цель данного обзора — обобщить последние достижения, оценить текущие области применения и дать представление о будущих направлениях использования БК и БСС в медицинских и терапевтических контекстах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Этот комплексный обзор был проведён в соответствии с руководящими принципами PRISMA и был зарегистрирован в Международном перспективном реестре систематических обзоров. Был проведён поиск литературы по многочисленным электронным базам данных PubMed, Web of Science, Scopus, Академия Google, Кокрановской библиотеке и Embase, чтобы выявить соответствующие исследования, опубликованные на английском языке, без ограничений по времени. Поисковые запросы были разработаны в соответствии с целями исследования с использованием логических комбинаций, таких как: «фармакокинетика», «фармакодинамика», «биодоступность», «терапевтический потенциал», «биологическая активность», «фармакологическая активность», «антимикробная активность», «клиническое исследование», «токсичность» и другие термины, относящиеся к «борной кислоте» или «борсодержащим соединениям/БСС». Систематический поиск, проведённый по нескольким научным базам данных, позволил получить в общей сложности 312 подходящих исследования (n=312), включающих как оригинальные исследовательские статьи, так и обзорные работы, которые впоследствии были включены в настоящий анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакокинетические свойства борной кислоты и борсодержащих соединений

Всасывание борной кислоты и борсодержащих соединений

Человеческим организмом бор хорошо усваивается посредством желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [87]. Исследования показали, что около 90% бора, поступающего внутрь, усваивается как людьми, так и животными [87]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), человек поглощает 0,44 мкг бора в день с вдыхаемым воздухом, в среднем 1,2 мг бора в день с пищей и 0,1–0,3 мг на литр питьевой воды [88]. R.A. Vanderpool и соавт. (1994) установлено, что ЖКТ поглощает более 90% бора, принятого перорально, за 3 часа, а всасывание завершается через 24 часа [89]. Кроме того, всасывание БК через кожу является одним из способов ее поступления в организм. Хотя исследования показали, что ее проникновение через неповреждённую кожу невелико, при этом утверждается, что всасывание может увеличиваться при наличии повреждений [90].

Распределение борной кислоты и борсодержащих соединений

БК содержится в больших количествах в воде организма человека (98,4% в виде БК и 1,6% в виде $B(OH)_4$) [91]. Распределение БК у людей и животных сопоставимо. Не все БСС могут проникать в организм целиком, даже те, которые имеют значительный объём распространения [92]. Это означает, что определённые барьеры содержат переносчики. Кроме того, после лечения БК уровни бора в костях, по-видимому, достигают значений, превышающих показатели в плазме или мягких тканях, в то время как уровни бора в мягких тканях равны уровням в плазме [93]. Было также показано, что некоторые борсодержащие наночастицы и БСС имеют тенденцию преимущественно накапливаться в определённых органах, таких как, например, мозг или сердце [94].

Метаболизм и биотрансформация борной кислоты и борсодержащих соединений

Как у людей, так и у животных БК не метаболизируется. Поскольку разрушение связи B-O требует большого количества энергии (523 кДж/моль), биологические системы не способны метаболизировать БК. Многие неорганические бораты метаболизируются в низких концентрациях, в отличие от БК. Кроме того, они вырабатывают БК в качестве основного метаболита при физиологическом pH на поверхности слизистых оболочек перед всасыванием [93]. Кроме того, известно, что БСС могут подвергаться биотрансформации, и что она часто включает в себя связи, не содержащие бора, хотя не существует известных ферментативных процессов, которые разрушали бы борсодержащие связи [95].

Выведение из организма борной кислоты и борсодержащих соединений

Согласно статистике, печёночный и почечный клиренс являются основными факторами, влияющими на выведение бора из организма [95]. Бор выводится в основном с мочой, лишь незначительные количества его обнаруживаются с потом, дыханием и желчью, и в меньшей степени с калом (2%) [96]. Исследования показывают, что экскреция с калом и мочой увеличивается вместе с поступлением бора с пищей [1]. Несмотря на довольно близкие значения почечного клиренса (39 и 55 мл/мин/1,73 м^2 у людей; 40 мл/мин/1,73 м^2 — у мышей), у крыс и мышат обычно более высокие

REVIEW
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-202-238

показатели почечного клиренса, чем у людей, что предполагает возможность действия различных механизмов [97]. Шесть добровольцев получили примерно 131 мг БК в воде (750 мг) и эмульсионную мазь (740–1473 мг, или примерно 130–258 мг БК). По данным ВОЗ (2009) установлено, что в среднем 92–94% введённой БК выводилось с мочой через 96 часов [98].

Терапевтический потенциал и биологическая активность борной кислоты и борсодержащих соединений

Противовоспалительная активность борной кислоты и борсодержащих соединений

Воспаление служит первоначальным защитным механизмом от вредных агентов, в частности токсинов, патогенов и аллергенов [99]. Когда острая воспалительная реакция сохраняется, иммунная система вступает в более сложную и длительную реакцию. Хроническая воспалительная реакция обычно имеет низкую интенсивность и охватывает многочисленные провоспалительные клеточные элементы, включая лейкоциты, состоящие преимущественно из макрофагов и лимфоцитов. Благодаря своей эффективности в облегчении боли и воспаления нестероидные противовоспалительные препараты входят в число наиболее часто используемых лекарственных средств, что укрепляет их статус в типовом перечне основных лекарственных средств ВОЗ [100]. На нестероидные противовоспалительные препараты приходится 30% случаев госпитализации из-за предотвратимых побочных реакций, которые в первую очередь приводят к кровотечениям, инфаркту миокарда (ИМ), нарушению мозгового кровообращения и почечной недостаточности [101]. Согласно результатам исследования, в нем изучался потенциал БК как нового противовоспалительного препарата [102–105]. Противовоспалительные эффекты БК были продемонстрированы *in vitro* [106–109] и *in vivo* [110–112]. Влияние БК на противовоспалительные показатели схематично представлено на рисунке 2. Исследование, проведённое K. Gundogdu и соавт. (2024), показало потенциальную эффективность БК в снижении воспаления на крысиной модели остеоартрита коленного сустава [113]. В исследовании H. Tekeli и соавт. (2022) показано, что добавление БК регулирует воспалительные изменения, связанные с овариэктомией [114]. Более того, J. Cao и соавт. (2008) продемонстрировали, что БК обладает сильным противовоспалительным действием за счет ингибирования сигнального пути ядерного фактора каппа B (NF-κB) и обладает терапевтическим потенциалом, особенно при хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит [102]. В этом исследовании было показано, что БК значительно снижает экспрессию провоспалительных цитокинов, подавляет инфильтрацию воспалительных клеток и что его влияние на секрецию фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) может быть индуцировано с помощью тиолзависимого механизма [102].

Противоопухолевая активность борной кислоты и борсодержащих соединений

Противоопухолевая активность — это способность химических веществ препятствовать росту и размножению раковых клеток или вызывать их апоптоз [115, 116]. Многочисленные эпидемиологические и экспериментальные исследования показали, что БК может оказывать противораковое воздействие на целый спектр видов рака. Учитывая отсутствие однозначного лечения всех различных видов рака, в этих исследованиях рассматривался потенциал этого вещества как нового терапевтического средства для облегчения симптомов и замедления прогрессирования заболевания. Серия недавних исследований показала влияние БК на гепатоцеллюлярную карциному, рак эндометрия и яичников, рак толстой кишки, рак лёгких, рак предстательной железы, рак молочной железы, глиобластому и рак щитовидной железы [117–120]. Цитотоксическая роль применения БК при лечении глиобластомы была исследована H.E. Aydin и соавт. (2021). Было отмечено, что применение высоких доз БК оказывало фатальное воздействие на клетки глиобластомы, но нетоксичные дозы БК не подавляли пролиферацию этих клеток. В результате данного исследования было установлено, что применение раствора БК в высоких дозах является многообещающей стратегией лечения глиобластомы [121]. Кроме того, S.Y. Lin и соавт. (2013) продемонстрировали, что у крыс с гепатоцеллюлярной карциномой, получавших лечение бор-нейтронозахватной терапией (БНЗТ), на ультразвуковых изображениях опухоли казались меньше, и, очевидно, приток крови к опухоли был меньше. На 80 день после лечения нейтронным захватом бора поражение печени исчезло; также наблюдалось восстановление показателей до нормального уровня [122].

Согласно H. Turkez и соавт. (2021), БК и бура резко снижали жизнеспособность клеток, содержащих U-87MG, в зависимости от концентрации. Более того, они обнаружили, что, хотя соединения бора улучшали активность ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (CAT) и повышали уровень малонового диальдегида (МДА) и общий окислительный статус (ОС), они одновременно снижали уровень глутатиона (GSH) и общую антиоксидантную способность (ТАС) [123]. В исследованиях, изучавших влияние БК на

клеточные линии рака молочной железы (MCF-7 и MDA-MB-231), было обнаружено, что БК ингибирует рост клеток рака молочной железы как в 2D, так и в 3D культуральной среде [120]. Кроме того, сообщалось, что БК и фруктоборат кальция ингибируют пролиферацию клеток в линиях раковых клеток MDA-MB-231 [124]. Также считается, что БК оказывает механизм действия, частично влияя на реакцию повреждения ДНК в клетках рака молочной железы [125]. Основываясь на этих результатах, исследования рака молочной железы и БК позволяют предположить, что БК может быть предложена в качестве химиотерапевтического препарата [126, 127]. Кроме того, механизмы индукции апоптоза с помощью бора против раковых клеток являются многоуровневыми. Бор повышает проницаемость мембран митохондрий из-за повреждения ДНК, что запускает апоптоз [112, 115, 117, 128]. В ходе этого процесса повышалась активность проапоптотических белков BAX, BAK, CASP-3 и B-клеточной лимфомы 2 (BCL-2), связанных с агонистом клеточной гибели (BAD), и антиапоптотических генов, таких как бакуловирусный IAP, содержащий повтор-2 (BIRC-2), BIRC-5, и BCL-2, были снижены. Кроме того, бор вызывал остановку клеточного цикла в фазах G2/M и Sub-G1, подавляя пролиферацию раковых клеток [112, 115, 117, 128]. Эти результаты были подтверждены такими методами диагностики, как ИФА, вестерн-блоттинг и проточной цитометрии, что позволяет считать бор одним из перспективных препаратов для лечения рака. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить избирательность противоопухолевого действия бора (Рис. 3).

Влияние борной кислоты и борсодержащих соединений на апоптоз

Апоптоз представляет собой важнейший физиологический механизм, контролирующий увеличение популяции клеток в целях сохранения гомеостаза тканей, либо для уничтожения потенциально опасных клеток, например с повреждённой ДНК. При раковом процессе автономный апоптоз является распространённым механизмом подавления опухоли, который используется в терапии онкологии [129]. В настоящее время ведутся исследования по изучению потенциала соединений бора в качестве нового антиапоптотического лекарственного средства. Исследование, проведённое B. Hilal и соавт. (2024), предоставило доказательства того, что БК индуцирует апоптоз путём подавления антиапоптотических и усиления проапоптотических генов [130]. В своем исследовании M. Cengiz и соавт. (2019) исследовали токсичность, вызванную воздействием циклофосфамида (ЦФА) на печень крыс, и потенциальные защитные эффекты БК. В отличие от группы ЦФА, уровни маркеров ТАС повысились, в то время как аланинтрансаминазы (АЛТ), аспартаттрансаминазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), ОС, маркеров окислительного стресса и каспазы-3 снизились в группе с БК и ЦФА. Эти результаты продемонстрировали, что БК эффективно защищает печень от ЦФА-индуцированного апоптоза и гистологических изменений [131].

Бор-нейтронозахватная терапия и рак

БНЗТ — это новый подход к лечению, направленный на улучшение терапевтического эффекта при злокачественных новообразованиях, которые исторически трудно поддавались лечению, является основным биологическим применением соединений на основе бора [132–134]. Благодаря тщательной концентрации соединений бора в опухолевых клетках и последующем воздействии на них пучка эпитепловых нейтронов, который специфически убивает опухолевые клетки; БНЗТ является многообещающим методом лечения рака. Способность БНЗТ создавать значительный перепад доз между опухолевыми и здоровыми клетками является одним из его особых свойств. Наиболее выгодными характеристиками соединений бора являются минимальная системная токсичность, сильная абсорбция опухоли в нормальных тканях, значительное соотношение концентраций в опухоли / головном мозге и опухоли / крови (>3–4:1), концентрация в опухоли 20–35 мг ^{10}B/г, быстрое удаление из крови и нормальных тканей и персистенция опухоли во время БНЗТ [135, 136]. Наиболее распространёнными способами доставки бора являются борфенилаланин и борокаптат натрия [137]. Основой для лечения БНЗТ является ядерный захват и деление, когда нерадиоактивный бор-10 облучается тепловыми нейтронами с низкой энергией (<0,025 эВ), в результате чего образуется литий-7 ($^{10}B_5+^{1}n_{0(th)} \rightarrow [11B5]^* \rightarrow ^{4}He_2(\alpha)+^{7}Li_3$+2,38 МэВ) и альфа-частица. Тип частиц с высокой линейной передачей энергии, известных как альфа-частицы, переносит энергию на расстояние менее 10 мкм, или примерно на диаметр одной клетки [135, 137, 138]. Механизм БНЗТ в опухолевой клетке показан на рисунке 4.

Рак головы и шеи, мультиформная глиобластома, рецидивирующий рак легких, плоскоклеточный рак, рак слюнных желез, саркома, рецидивирующая злокачественная менингиома, мультифокальная гепатоцеллюлярная карцинома и экстрамаммарная болезнь Педжета входят в число видов рака, для лечения которых до сих пор применялась БНЗТ [139–141].

Терапия с захватом протонов бором и рак

Протонно-бор-нейтронозахватная терапия (ПБНЗТ) — это новая стратегия лечения, которая

REVIEW
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-202-238

использует протоны для создания физической радиосенсибилизации. Используя реакцию ядерного синтеза между низкоэнергетическими протонами и атомами бора-11, $p+^{11}B \rightarrow 3\alpha$ (p-B), она повышает биологическую эффективность протонов за счёт высвобождения альфа-частиц, которые, как полагают, вызывают двухцепочечные разрывы в ДНК через растянутый пик Брэгга [142]. Этот метод позволяет ограничить радиочувствительность объекта, на который попадает пучок протонов [143]. Альфа-частицы с энергией от 2 до 5 МэВ высвобождают почти всю энергию ядерного процесса. Эти альфа-частицы повреждают клетки, расположенные вблизи места реакции, из-за их короткого линейного перемещения и сильной линейной передачи энергии внутри ткани. Выбирая соединения бора, которые предпочтительно осаждаются внутри опухоли, можно оптимизировать дозировку в месте локализации опухоли и ограничить ее применение за ее пределами [144]. Существуют исследования *in vitro* для оценки эффективности ПБНЗТ при раке. Для этого, как известно, включение бора в клеточную линию U-87 MG глиобластомы и клеточную линию рака предстательной железы DU145 снижает выживаемость клеток в 2 раза после облучения протонами в экспериментах с применением PBCT [143, 145–147].

Противоопухолевая активность дипиррометена бора

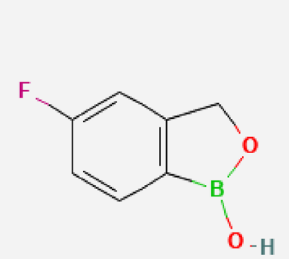
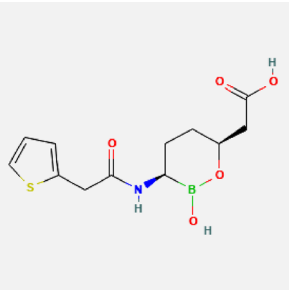
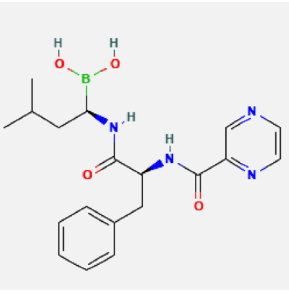
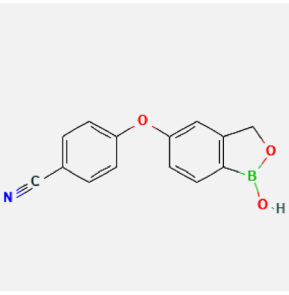
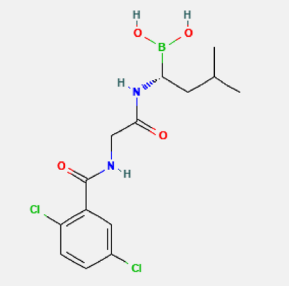
Благодаря своим особым фотофизическим характеристикам и функциональному потенциалу дипиррометена бора (BODIPY) в ближней инфракрасной области и его аналоги были предметом многочисленных исследований [148]. Производные BODIPY широко используются в биомедицинской области, особенно в области биологической визуализации и фотодинамической терапии, благодаря их высокой фотостабильности, выраженным флуоресцентным свойствам и широкому диапазону поглощения и излучения [149–152]. В последние годы возрастает значение флуоресцентных красителей в биологической визуализации и сенсорных приложениях [151]. В этом случае BODIPY выделяется своими превосходными фотофизическими свойствами по сравнению с другими флуоресцентными красителями, такими как узкие полосы поглощения и испускания, высокая интенсивность флуоресценции и простая модуляция сигнала для практического применения [152]. Благодаря этим свойствам BODIPY широко используются в таких областях, как визуализация клеток, разработка биосенсоров и фотодинамическая терапия [153]. Эти соединения, фотофизические свойства которых могут быть оптимизированы путём структурных модификаций, могут быть использованы в качестве целевых диагностических средств и обладают значительными преимуществами, особенно при специфическом обнаружении раковых клеток [151, 152]. Y. Jang и соавт. (2019) разработали платформу BODIPY, активируемую ультрафиолетовым излучением при длине волны 365 нм. Эта система перспективна для таргетной терапии и визуализации, поскольку одновременно обеспечивает высвобождение противоопухолевых препаратов и «осветляющий» эффект FLI [154]. В другом исследовании R. Wang и соавт. (2019) разработали инновационную терапевтическую и диагностическую платформу, включающую чувствительный к H_2S ИК-зонд (NIR-BSO) и мощный фотосенсибилизатор (3I-BODIPY) для точной визуализации рака и фотодинамической терапии с наведением изображения по требованию [155].

Тераностические средства на основе BODIPY имеют широкий спектр применения в области биомедицины как в диагностических, так и в терапевтических целях. Это позволяет проводить глубокий анализ тканей с помощью фотоакустической визуализации, мониторинг клеточных биомаркеров с помощью флуоресцентной визуализации и может воздействовать на раковые клетки, активируя их излучением с помощью фототермической и фотодинамической терапии [156]. Он также может быть использован в качестве переносчика лекарственного средства при химиотерапии, обеспечивая контролируемое высвобождение и температуру тканей с помощью фототермической визуализации. Благодаря этим универсальным свойствам производные BODIPY являются перспективными препаратами для передовых биомедицинских исследований и лечения рака.

Влияние борной кислоты и борсодержащих соединений на гибель клеток при ферроптозе

Ферроптоз — это не апоптозная железозависимая форма запрограммированной гибели клеток. Он морфологически, биохимически и генетически отличается от других типов запрограммированной гибели клеток, таких как апоптоз, некроз и аутофагия. Влияние бора на ферроптоз совсем недавно стало привлекать внимание. Ферроптоз приводит к повреждению мембраны митохондрий и разрушению кристаллов митохондрий, что нарушает выработку клеточной энергии и вызывает гибель клеток [157]. Однако железо участвует в процессе перекисного окисления липидов, что приводит к окислению внутриклеточных липидов и, опять же, гибели клеток [158]. Кроме того, белки, регулирующие метаболизм железа (например, IRP и IRE), могут вызывать нарушение баланса железа, что может способствовать возникновению ферроптоза [159].

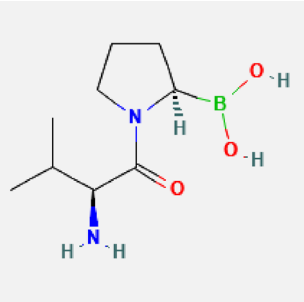
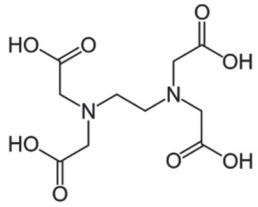
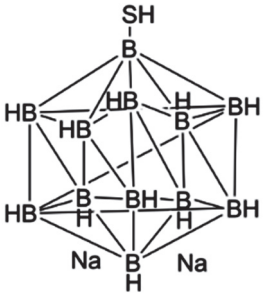
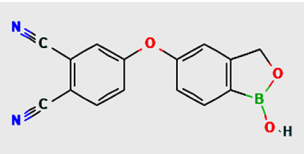
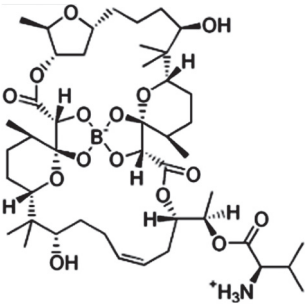
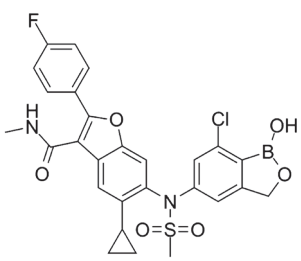
Таблица 1 – Молекулярная структура и клиническое применение борсодержащих препаратов, одобренных FDA

Наименование препарата / дата одобрения FDA	Показания	Механизм действия	Химическая структура	Литература
Тавaборол / 7 июля 2014	Онихомикозы ногтей на ногах	Ингибирует цитозольную лейцил-тРНК-синтетазу, которая играет ключевую роль в синтезе основных белков грибов		[53]
Вабoрбактам / 29 августа 2017	Инфекции мочевыводящих путей	Не β-лактамный ингибитор β-лактамазы		[54]
Бортезомиб / 13 мая 2003	Множественная миелома	Обратимо связывается с химотрипсиноподобной субъединицей 26S протеасомы, что приводит к ее ингибированию и предотвращению деградации различных проапоптотических факторов		[55]
Крисабороль / 14 декабря 2016	Атопический дерматит (экзема)	Противовоспалительная активность широкого спектра действия в основном направлена на фермент PDE4, который является ключевым регулятором выработки воспалительных цитокинов.		[56]
Иксазомиб (цитрат) / 20 ноября 2015	Множественная миелома	Блокирует деградацию белка, ингибируя каталитическую субъединицу 20S протеасомы 26S		[57]

Примечание: изображения химических структур взяты из PubChem. PDE4 — фосфодиэстераза 4.

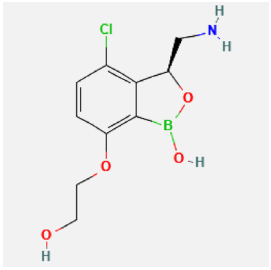
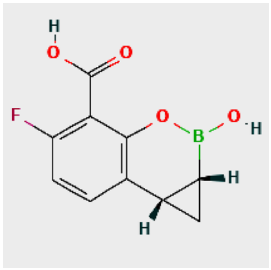
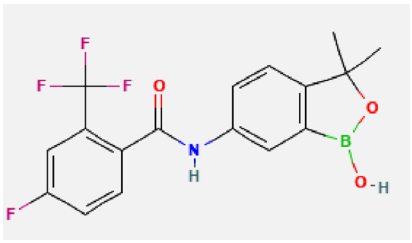
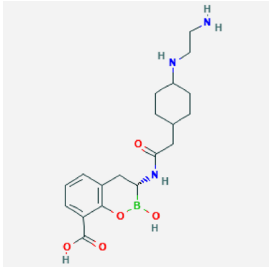
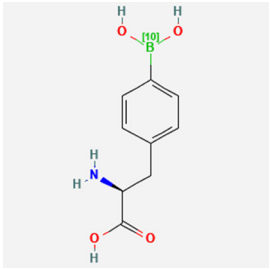
REVIEW
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-202-238

Таблица 2 – Борсодержащие соединения, исследуемые в ходе клинических испытаний (фазы I–III)

Химическое название	Показания	Механизм действия	Химическая структура	Литература
Талабостат (PT-100)	Немелкоклеточный рак легких и злокачественная меланома	Ингибирует ассоциированный с опухолью FAP и ДПП		[58]
TOL-463	Бактериальный вагиноз и кандидоз вульвовагинита	Действие на вагинальные бактериальные и грибковые биоплёнки		[59]
Борокаптат натрия	Мультиформная глиобластома	При нарушении ГЭБ препарат проникает в мозг и воздействует на клетки		[60]
AN-2898	Атопический дерматит	Ингибиторы 3’,5’-циклической АМФ-фосфодиэстеразы		[61]
Боромицин	Грамположительные бактериальные инфекции, кокцидиоз и протозойные инфекции	Отрицательно воздействует на цитоплазматическую мембрану, приводя к потере ионов калия из клетки		[62]
GSK8175/ GSK2878175	Защита от вируса гепатита С	Ингибитор NS5B		[63]

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

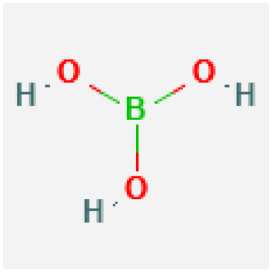
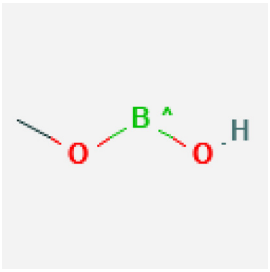
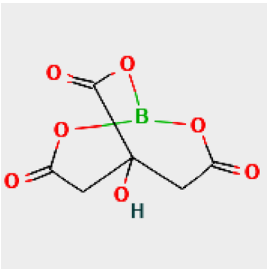
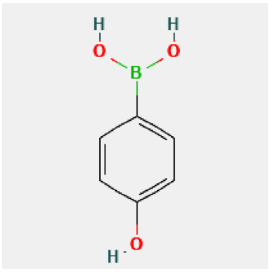
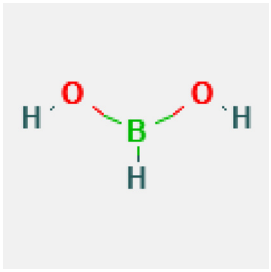
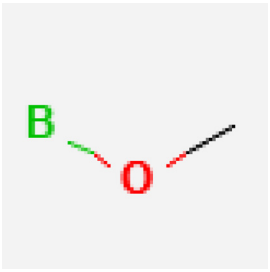
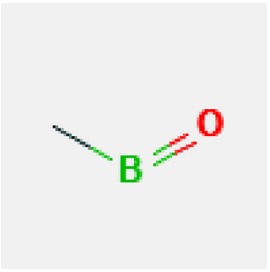
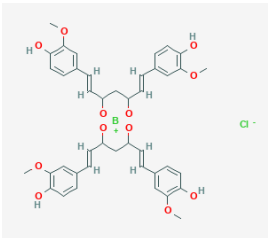
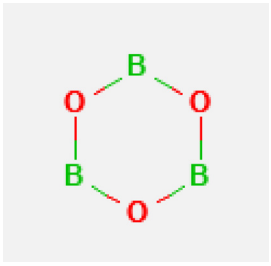
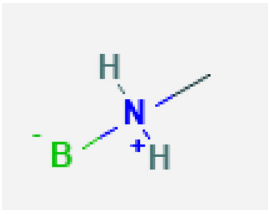
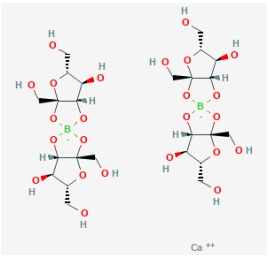
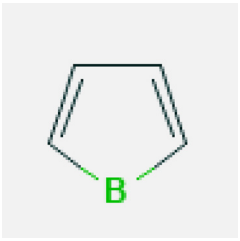
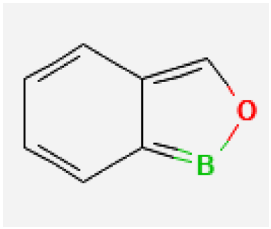
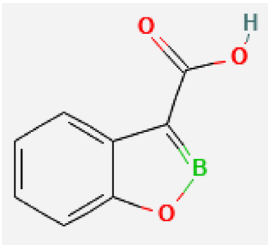
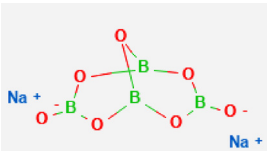
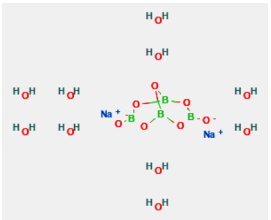
Научно-практический журнал
ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ
(PHARMACY & PHARMACOLOGY)

Химическое название	Показания	Механизм действия	Химическая структура	Литература
Ганфеборол / (GSK656)	Противотуберкулезное средство	Ганфеборол — это первый в своем классе бензоксаборол, ингибирующий лейцил-тРНК-синтетазу микобактерий туберкулеза		[64]
Ксеруборбактам / (QPX7728)	Ультра-широкий антибактериальный спектр	Ингибитор β-лактамаз		[65]
Акозиборол	Африканский трипаносомоз	Специфически блокирует активный сайт и обработку мРНК паразитом, но не хозяином CPSF3		[66]
Таниборбактам	Острый пиелонефрит	Обратимый ковалентный ингибитор сериновых β-лактамаз и в качестве конкурентного ингибитора металло-β-лактамаз		[67]
Борофалан	Злокачественная глиома	Молекулярная избирательность по отношению к целевой опухолевой клетке, ядру или ДНК		[68]

Примечание: изображения химических структур взяты из PubChem. FAP — α-белок активации фибробластов; ДПП — дипептидилпептидазы; NS5B — ненуклеозидная полимераза.

REVIEW
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-202-238

Таблица 3 – Химическая структура некоторых соединений бора

 Борная кислота	 Метиловый эфир борной кислоты	 Цитрат бора	 4-гидроксифенилбороновая кислота (4-OHBA)
 Бороновая кислота	 Бориновая кислота, метиловый эфир	 (Метил)оксоборан	 Розоцианин
 Бороксин	 (Метил)аминоборан	 Фруктоборат кальция	 Борол
 Бензобороксол	 Карбокси-бензоксаборол	 Бура	 Декагидрат тетрабората натрия

Примечание: изображения химических структур взяты из PubChem.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

Рисунок 1 – Фармакологический и терапевтический потенциал борсодержащих соединений.
Примечание: рисунок создан с использованием программного обеспечения Microsoft Office. БСС — борсодержащие соединения.

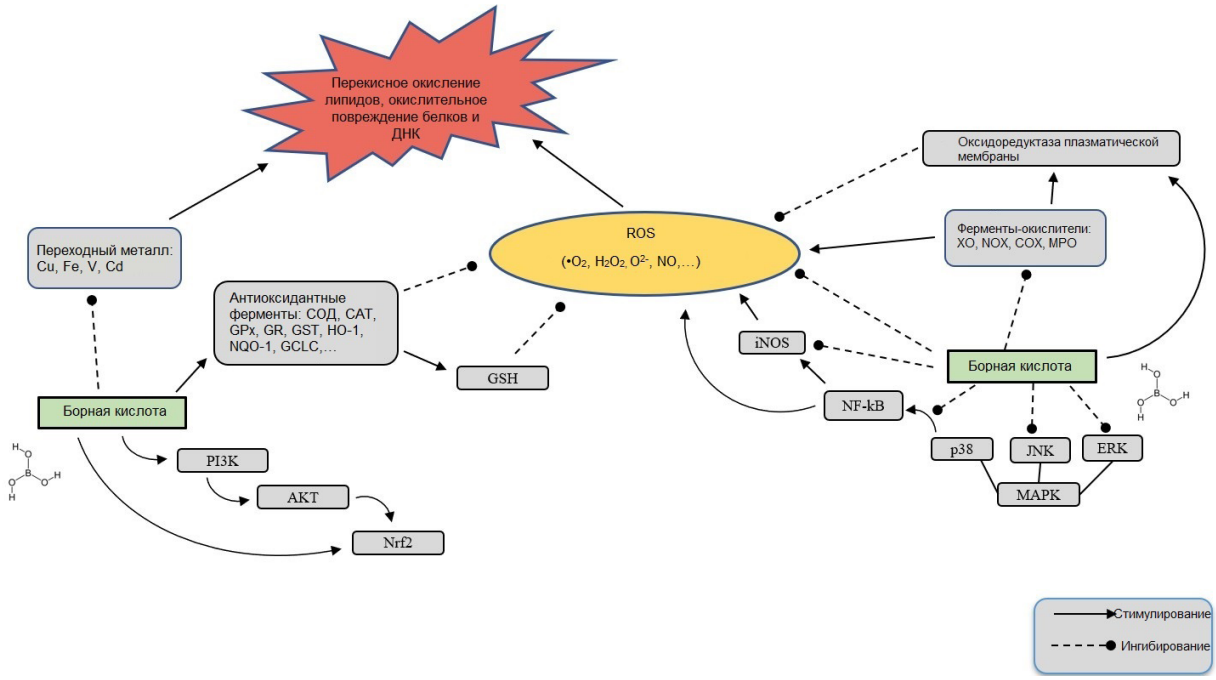


Рисунок 2 – Влияние борной кислоты на различные противовоспалительные показатели.
Примечание: рисунок был создан с помощью программного обеспечения Microsoft Office. Akt — протеинкиназа B; CAT — каталаза; Cox — цитохром c-оксидаза; CLC — глутаматцистеинлигаза; ERK — киназы, регулирующие внеклеточный сигнал; GSH — глутатион; GPx — глутатионпероксидаза; GR — глутатионредуктаза; GST — шлутатион S-трансферазы; HO-1 — гемоксигеназа 1; iNOS — индуцируемая синтаза оксида азота; JNK — c-Jun N-концевая киназа; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; MPO — миелопероксидаза; NF — κB-ядерный фактор каппа B; Nrf2 — ядерный фактор эритроидного происхождения 2; NOx-оксидаза; NQO-1 — хиноноксидоредуктаза; АФК — активные формы кислорода; XO — ксантиноксидаза; СОД — супероксиддисмутаза; АФК — активные формы кислорода.

REVIEW
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-202-238

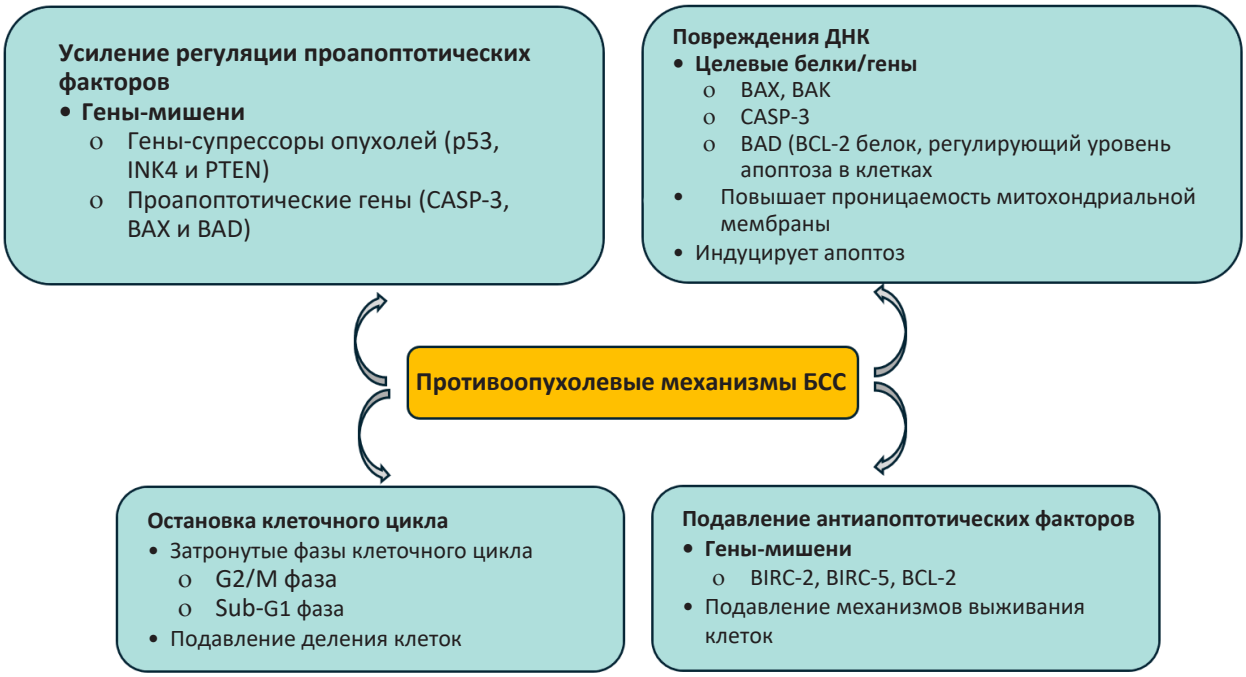


Рисунок 3 – Молекулярный базовый противоопухолевый механизм борсодержащих соединений.
Примечание: рисунок был создан с помощью программного обеспечения Microsoft Office.

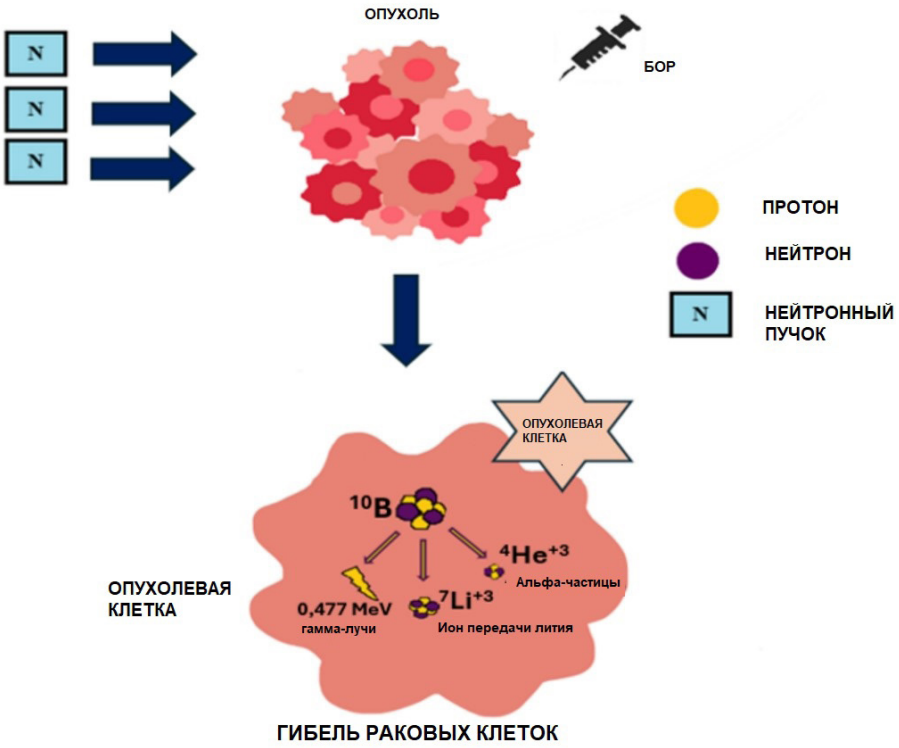


Рисунок 4 – Обработанные тепловыми нейтронами опухолевые клетки, содержащие соединения бора.
Примечание: после этого бор вступает в реакцию образования инертного иона лития и альфа-частицы. Затем опухолевая клетка подвергается воздействию альфа-частиц в ограниченном диапазоне. Изображение создано с помощью программного обеспечения Microsoft Office.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

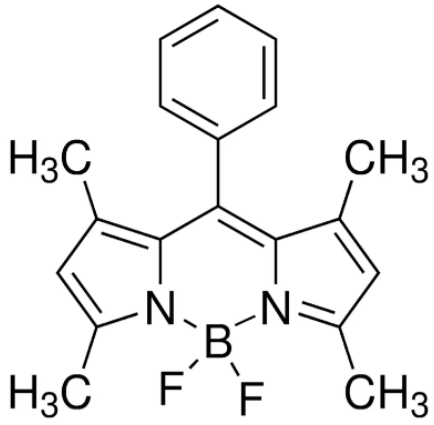


Рисунок 5 – Дипиррометен бора ближней инфракрасной области (BODIPY).

Несмотря на то, что данные о влиянии бора на ферроптоз ограничены, антиоксидантные свойства бора и его потенциальное регулирующее воздействие на метаболизм железа позволяют предположить, что эти два процесса могут быть связаны [157, 158, 160]. Доказано, что бор, особенно в форме БК, влияет на ферроптоз. БК является преобладающей формой бора в плазме крови. Бор был идентифицирован как потенциальный модулятор ферроптоза, регулируемой формы гибели клеток, характеризующейся железозависимым перекисным окислением липидов [161]. Влияние бора на ферроптоз особенно важен в контексте терапии рака, где индукция ферроптоза может преодолеть резистентность к традиционным методам лечения, что указывает на его потенциал в качестве терапевтического средства при проведении терапии [162, 163]. Установлено, что БК индуцирует ферроптоз в клетках глиобластомы путем воздействия на сигнальный путь семафорин–нейропилин [163]. Эта индукция зависит от дозы и связана с повышением общего уровня молекул окислителя и белков каспаз, которые являются маркерами гибели клеток. БК нарушает путь SEMA3F, что приводит к снижению клеточной пролиферации и усилению апоптоза в опухолевых клетках [163]. Индукция ферроптоза бором опосредована модуляцией его ключевых маркеров, таких как глутатионпероксидаза 4 (GPX4) и ACSL4. Эти маркеры очень важны для поддержания окислительно-восстановительного баланса в клетках, и их нарушение приводит к усилению перекисного окисления липидов и гибели клеток [161, 163].

Использование бора в комбинации с другими индукторами ферроптоза, например, наночастицами, может еще больше повысить терапевтическую эффективность. Наночастицы повышают свою концентрацию в опухолевых тканях и снижать системную токсичность при введении препаратов, вызывающих ферроптоз, но в меньших дозах [164–166]. Учитывая, что раковые клетки могут быть более уязвимы к агентам, нарушающим окислительно-восстановительный баланс и усиливающим окислительный стресс, высокие концентрации БК могут быть более вредными для опухолевых клеток из-за модуляции выработки энергии [167, 168]. С этой точки зрения, БК и боронаты могут быть использованы в качестве химиосенсибилизирующих средств для индуцирования / усиления ферроптоза [169]. Однако бор может также играть определённую роль в регуляции ферроптоза путем образования поперечных связей с другими ионами, такими как, например, ионы железа. Это перекрестное взаимодействие может дополнительно способствовать индукции ферроптоза в раковых клетках, влияя на окислительный стресс и перекисное окисление липидов [170]. Также было показано, что бор диссоциирует фосфор в сплавах железа. Это позволяет предположить, что бор может модулировать метаболизм железа, важный компонент ферроптоза и гибель клеток, изменяя доступность и распределение железа внутри клеток [166, 168]. В заключение следует отметить, что, хоть бор и демонстрирует многообещающие результаты в модулировании ферроптоза и улучшении терапии рака, так же важно рассмотреть ферроптоз в более широком контексте. Баланс между окислительным стрессом и антиоксидантной защитой имеет решающее значение для определения судьбы клеток, что предопределяет роль в этом процессе бора. Кроме того, необходимо дополнительно изучить потенциальные побочные эффекты и оптимальную дозировку бора в клинических условиях, чтобы обеспечить его безопасное и эффективное применение в терапии рака.

Антиоксидантная активность борной кислоты и борсодержащих соединений

Окислительный стресс связан с целым рядом заболеваний, включая хроническую

REVIEW
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-202-238

обструктивную болезнь лёгких, атеросклероз, рак и болезнь Альцгеймера (БА), что раскрывает многочисленные пути, по которым существующие окислители вызывают повреждение клеток [171–174]. Однако степень участия окислительного стресса в патогенезе заболеваний весьма разнообразна, поэтому эффективность антиоксидантной защиты может быть ограничена в отношении некоторых заболеваний [171–173]. Окислительный стресс характеризуется нарушением баланса между образованием активных форм кислорода (АФК) и эффективностью антиоксидантной системы [172]. Нарушение работы антиоксидантной системы также может способствовать развитию патогенеза заболевания [173, 175].

Бор может выступать в качестве непрямого донора протонов, влияя при этом на структуру и функцию клеточных мембран [176]. В связи с этим было высказано предположение, что циклические аденозинмонофосфаты (цАМФ), концентрация которых повышается в результате воздействия бора, могут нарушать метаболизм митохондриального окислительного фосфорилирования и подавлять активность гидролитических ферментов [177]. Считается, что антиоксидантные свойства соединений бора, например, таких как БК, бура, колеманит и улексит, в нейрональных клетках связаны с их ролью в митохондриальной динамике [178].

В ходе исследований БК рассматривалась как потенциальный новый антиоксидантный препарат. Установлено, что терапия БК снижала перекисное окисление липидов, экспрессию провоспалительных цитокинов и, при этом, усиливала функцию системы антиоксидантной защиты в клеточной линии. Кроме того, полученные данные показали, что БК эффективно снижала окислительный стресс и воспаление, вызванные формальдегидом, блокируя перекисное окисление липидов и предотвращая истощение антиоксидантных ферментов [179]. Гюндогду и соавт. (2024) в своих исследованиях установили, что БА защищает слизистую оболочку желудка от повреждения, вызванного этанолом, путем модификации окислительных и воспалительных реакций [106]. Проанализировав пренатальный окислительный стресс, вызванный употреблением алкоголя, в коре головного мозга новорождённых крысят, а также оценив защитные и благоприятные эффекты включения БК у крыс с фетальным алкогольным синдромом (FAS), I. Sogut и соавт. (2015) изучили влияние приема БК на FAS. Полученные данные показали, что алкоголь может нанести вред, непосредственно, коре головного мозга крысят, а также, что БК может быть полезна для антиоксидантной защиты от окислительного стресса, вызванного пренатальным воздействием алкоголя [180]. Более того, было показано, что различные соединения усиливают активность антиоксидантных ферментов при низких уровнях концентраций, не вызывая окислительного стресса в клетках крови [181]. S. Ince и соавт. (2014) обнаружили, что лечение БК в дозе 20 мг/кг снижало очаговый глиоз и дегенерацию нейронов в головном мозге крыс, получавших ЦФА [182]. В другом исследовании сообщалось, что БК в дозе 100 мг/кг частично снижало последствия окислительного стресса, вызванного мышьяком [183]. В заключение, эти данные свидетельствуют о том, что БК в различных дозах может снижать последствия окислительного стресса в тканях за счёт поддержки антиоксидантных ферментов. Кроме того, было высказано предположение, что БК может защищать морфологию нервов, влияя на клеточные антиоксидантные механизмы и защищая аксоны от разрушительного воздействия окислительного стресса [184].

Антимикробная активность борной кислоты и борсодержащих соединений

В последние годы резко возросло количество публикаций о роли бора и его антимикробных свойствах. Появление фармацевтических препаратов на основе бора, одобренных FDA, изменило представление о нем как о вредном соединении [79]. Бор и металлы исследуются как потенциальные средства для лечения резистентности микроорганизмов и как конкурентные соединения антибиотикам [185]. Современная научная литература в значительной степени подтверждает антибактериальные, противогрибковые и противовирусные свойства бора. Однако будущие исследования могут быть направлены на изучение механизмов их действия, чтобы попытаться прояснить возможные варианты применения в медицине.

Антибактериальная активность борной кислоты и борсодержащих соединений

Современная фармакология уделяет большое внимание созданию противомикробных средств, которые сочетают в себе показатели безопасности и эффективности [186]. На основе существующих экспериментальных данных, полученных из научной литературы, было обнаружено, что бор и его соединения обладают антибактериальными свойствами. Z Sayin и соавт. (2016) установили, что БК оказывало антибактериальное действие на определённые штаммы бактерий и препятствует образованию биоплёнок. Это позволяет предположить, что могут быть разработаны новые методы для использования различных видов функционального тестирования микроорганизмов в медицинских и промышленных целях [187]. D. Celebi и соавт. (2024) изучали антибактериальную активность 9 производных бора в отношении патогенных бактерий, образующих биоплёнки [188].

Авторы обнаружили, что кернит эффективен против всех патогенных микроорганизмов, и идентифицировали метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MP3C) как микроорганизм с наибольшей способностью к образованию биоплёнок. Кроме того, было установлено, что производные бора нетоксичны для клеток фибробластов (L929) в низких концентрациях (1 мкг/л) и проявляют значительную ингибирующую активность в течение коротких периодов лечения в отношении патогенов, образующих биоплёнку [188]. Согласно исследованию E. Uzun-Yaylacı (2021), было показано, что концентрации БК в 3,09 и 1,54 мг/мл эффективнее против водных патогенов, таких как *Aeromonas veronii* [189]. Кроме того, доказано, что смесь аскорбиновой кислоты и куркумин–борная кислота полезна при лечении инфекций, вызванных видом *Salmonella enteritidis* [190]. В исследовании A. Brittingham и соавт. (2014), демонстрирующем антимикробный эффект БК на *Trichomonas vaginalis*, концентрация БК, превышающая 0,1% оказывала существенное влияние на рост и жизнеспособность *T. vaginalis*. Концентрации 0,4% и более полностью подавляли рост патогенных микроорганизмов. Кроме того, было показано, что БК проявляет существенную антимикробную активность в отношении *T. vaginalis* в широком диапазоне физиологических значений pH [191]. Кроме того, соединения на основе бора, например, такие как борные кислоты, продемонстрировали свыраженную антибактериальную активность в качестве ингибиторов β-лактамаз в отношении грамотрицательных бактерий. Борные кислоты и бориновые эфиры продемонстрировали разносторонний потенциал целях в антибактериальной стратегии, воздействуя на пенициллинсвязывающие белки, механизмы определения кворума и метилтрансферазы. Оптимизация этих соединений может позволить разработать новые эффективные методы лечения резистентных бактерий [192]. Однако необходимы дальнейшие молекулярные исследования, чтобы лучше понять эффекты и механизмы действия этих соединений.

Противогрибковая активность борной кислоты и борсодержащих соединений

Естественная микрофлора кожи, полости рта, ЖЕКТ и мочеполовых путей человека включает виды *Candida*. Лишь небольшое число (из примерно 200 видов рода *Candida*) являются условно-патогенными бактериями относительно людей. Инвазивные инфекции, вызываемые *Candida*, особенно распространены у тяжелобольных пациентов, поступающих в отделения интенсивной терапии [193]. Наиболее распространённым видом, вызывающим инвазивные грибковые инфекции, является *Candida albicans* [194]. В настоящее время известно, что бор обладает противогрибковым действием [195]. БК уже много лет используется в качестве местного противогрибкового препарата при вагинальных инфекциях [196]. В исследовании, проведённом F. De Seta и соавт. (2009), рост штаммов *C. albicans* подавлялся при интравагинальном введении БК. Авторы сообщили, что БК проявляла фунгистатические свойства, о чем свидетельствует снижение выработки CO_2. БК работает за счёт снижения окислительного метаболизма, который снижает выработку клеточного эргостерола и препятствует трансформации гиф, предотвращая апикальное развитие из-за нарушения цитоскелета [197]. Аналогичным образом, по словам B.R. Pointer и соавт., БК нарушает процессы цитоскелета, такие как перестройка актина, при образовании гиф *Candida*, что приводит к аномальному развитию гиф [198]. B. Larsen и соавт. (2018) в своих исследованиях пытались установить обладают ли БСС противогрибковой активностью, аналогичной БК, и другими полезными свойствами в дополнение к их противогрибковому действию. С этой целью они изучили чувствительность видов *Candida* к БК и бороргани́ческим соединениям. В ходе исследования было установлено, что действие *C. glabrata* ингибировали и БК, и бороргани́ческими соединения, что свидетельствует о том, что бороргани́ческие соединения обладают потенциалом в качестве местных терапевтических средств [199]. Кроме того, были проведены исследования противогрибкового эффекта *in vitro* чистого бора в отношении дрожжей и плесневых грибов, выделенных у пациентов с поверхностным микозом, вызванным *Candida*, *Trichophyton* и *Aspergillus fumigatus*. Результаты показали, что бор предотвращает рост плесени и дрожжей. В очень малых количествах бор проявляет противогрибковое действие при разведении в дистиллированной воде со щелочным pH. В результате было высказано предположение, что бор может заменить традиционные противогрибковые препараты при лечении поверхностных микозов [200].

Противовирусная активность борной кислоты и борсодержащих соединений

В конце декабря 2019 года появился новый вид коронавируса с тяжёлым острым респираторным синдромом 2 (SARS-CoV-2), вызвавший пандемию острого респираторного заболевания, известного как «коронавирусная болезнь 2019» (COVID-19), которая, как оказалось, представляет опасность для здоровья человека [201, 202]. Пандемия COVID-19 создала препятствие для определения эффективных подходов к медикаментозной терапии как для профилактики, так и для лечения [201, 202]. Согласно последним данным, инфекцию COVID-19 можно

REVIEW
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-202-238

эффективно лечить с помощью терапевтических препаратов, обладающих противовирусными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [202, 203]. Так, N. Akbari и соавт. (2022) исследовали цитрат бора и олеоилэтаноламид (OEA) у пациентов с COVID-19. Результаты исследования показали, что сатурация и частота дыхания были заметно повышены при добавлении цитрата бора, как самого по себе, так и в сочетании с OEA. Кроме того, в группах, получавших цитрат бора и его комбинацию, наблюдалось заметное увеличение количества лейкоцитов и лимфоцитов [204]. Кроме того, установлено, что куркумин обладает уникальной химической структурой, что делает его потенциальным хелатирующим агентом [205]. Его сложные эфиры взаимодействуют с БК с образованием розоцианина, комплекса, который часто используется для определения количества бора в различных органических и неорганических матрицах [206]. Куркумин снижал ингибирующую активность протеаз вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)-1 и ВИЧ-2, тогда как розоцианин повышал ингибирующую активность протеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2 более чем в 10 раз [207]. Считается, что в будущем эти вещества могут найти потенциальное применение в качестве лекарственных препаратов для улучшения кровообращения организма и предотвращения пандемических вирусных атак, таких как SARS-CoV-2. В заключение, можно было бы создать ряд химических веществ на основе бора для предотвращения вирусного заболевания COVID-19 и использовать способность куркумина образовывать комплексы бора [208]. Кроме того, исследования *in silico* продемонстрировали, что БСС могут проявлять противовирусные эффекты при вирусных состояниях с помощью молекулярного докинга [209, 210].

Противопротозойная и противопаразитарная активность борной кислоты и борсодержащих соединений

Паразитарные заболевания относятся к числу наиболее тяжёлых и широко распространенных инфекций в мире, которые ежегодно приводят к заболеваемости и смерти миллионов людей. Однако в настоящее время климатические и векторные экологические изменения, значительное увеличение числа международных поездок, вооруженные конфликты, миграция людей и животных повлияли на передачу различных паразитарных заболеваний в развитых странах [211]. Используя различные схемы дозирования, в четырех клинических наблюдениях был продемонстрирован клиренс *Trichomonas vaginalis* при применении БК. Согласно исследованиям *in vitro*, БК обладает pH-независимым действием против *T. vaginalis*. Интравагинальное введение БК может обеспечить хорошую переносимость альтернативного противоинфекционного лечения, которое снижает потребность населения в системных антибиотиках, при условии того, что оно безопасно и эффективно [212]. БК использовали для амидирования бензолсульфонамидов в исследовании D.I. Ugwu и соавт. (2018), посвящённому синтезу новых производных карбоксамидов, содержащих замещённые бензолсульфонамиды, против заражения человека африканским трипаносомозом. Работа показала, что новые карбоксамиды были получены путём амидирования бензолсульфонамидов и п-аминобензойной кислоты, опосредованного БК [213]. Особенно в слаборазвитых странах инфекционные заболевания, вызываемые простейшими паразитами, представляют собой существенную неудовлетворенную медицинскую потребность [214–216]. *Trypanosoma brucei*, *Plasmodium falciparum* и *T. cruzi* относятся к числу наиболее распространённых протозойных заболеваний, которые, как было обнаружено в последние годы, подвержены активности в отношении класса борсодержащих химических веществ, известных как бензоксаборолы [217]. C. Lindenthal и соавт. (2005) продемонстрировали, что боронатный аналог MILLION-273 ингибирует внутриэритроцитарное развитие *P. falciparum* и экзоэритроцитарное развитие *P. berghei* [218]. J.M. Reynolds и соавт. (2007) показали, что два бороната, ZL3B и бортезомиб, являются сильными ингибиторами внутриэритроцитарного цикла у штаммов *P. falciparum*, которые являются как чувствительными к лекарственным препаратам, так и устойчивыми к ним [219].

Противоопухолевая активность борной кислоты и борсодержащих соединений

По мнению ВОЗ стремительные распространение ожирения во всех возрастных категориях, особенно начиная с 1970-х годов, представляет собой глобальную эпидемию ожирения. Сегодня ожирением страдают примерно 650 млн взрослых и 340 млн детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет [220, 221]. Учитывая отсутствие окончательного метода лечения ожирения, в этих исследованиях изучался потенциал БК как нового терапевтического средства, направленного на облегчение симптомов и изменение прогрессирования заболевания. В литературе сообщалось, что БК ингибирует адипогенез в обычных клеточных моделях. В модели A. Doğan и соавт. (2017) терапия БК и пентаборатом натрия пентагидратом ($Na_2B_4O_7{\cdot}10H_2O$) подавляла экспрессию белков и генов, связанных с адипогенезом, а также снижала митотическую клональную экспансию посредством регуляции генов клеточного цикла [222]. E. Aysan и соавт. (2011) исследовали влияние перорального приёма БК на массу тела и обнаружили, что крайне низкая

дозировка (0,2 мг/кг) перорального приёма БК приводит к существенному снижению массы тела у мышей [223]. Кроме того, N. Farrin и соавт. (2022) провели метаанализ для изучения влияния БК на массу тела. Согласно полученным данным, пероральный приём БК приводил к значительному снижению массы тела [224].

Противодиабетическая активность борной кислоты и борсодержащих соединений

Сахарный диабет является серьёзной проблемой глобального общественного здравоохранения. От данного заболевания страдают 463 млн человек во всем мире, а к 2045 году эта цифра может вырасти до 700 млн [225]. Сахарный диабет — это нарушение обмена веществ, определяемое высоким или низким уровнем глюкозы в крови натощак, вызванное частичным или полным отсутствием гормона инсулина и эквивалентным нарушением углеводного, липидного и белкового обмена [226]. Учитывая отсутствие однозначного лечения диабетических заболеваний, в ходе исследований был изучен потенциал этого вещества как нового терапевтического средства для облегчения симптомов и замедления прогрессирования заболевания. Предыдущее исследование, проведённое S. Çakir и соавт. (2018), показало, что повышенный уровень перекисного окисления липидов в сыворотке крови при сахарном диабете значительно снижался, и, хотя он не был статистически значимым, уровень ТАС в сыворотке крови приблизился к показателям контрольной группы; кроме того, при экспериментальном введении БК крысам с сахарным диабетом в двух группах наблюдалось незначительное повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) [227]. Кроме того, активность липазы, уровень ЛПНП и уровень холестерина в сыворотке крови значительно снизились у пациентов с сахарным диабетом в одной группе [227]. Согласно результатам недавнего исследования S. Çakir (2024), повышение уровней общего холестерина, триглицеридов, глюкозы, холестерина ЛПНП и активности АЛТ, АСТ в группах, индуцированных стрептозотоцином, снижалось при приёме БК [228]. В то время как уровни ХС-ЛПВП резко снизились в группе, получавшей стрептозотоцин — после лечения БК они приблизились к уровню контрольной группы. Хотя уровни пептидов статистически значимо увеличились после приёма БК, они не приблизились к значениям контрольной группы. Исследование S. Çakir предполагает, что БК может быть перспективным терапевтическим элементом [228].

Влияние борной кислоты и борсодержащих соединений на иммунную систему

Известно, что иммунитет необходим для сохранения здоровья, поскольку он защищает организм от заражения как эндогенными, так и чужеродными патогенами [229]. Имеются некоторые документально подтверждённые данные о влиянии соединений бора на иммунную систему [230–233]. К их числу относятся недавние исследования влияния БК на дифференцировку кластеров лимфоцитов у мышей и крыс [229, 234]. I. Routray и S. Ali (2016) продемонстрировали, что популяции Т- и В-клеток у мышей значительно увеличивались после перорального введения буры, о чем свидетельствует увеличение CD4 и CD19 [234]. Кроме того, бура индуцировала продукцию макрофагами, активированными липополисахаридом (ЛПС), TNF-α, интерлейкина 6 (ИЛ-6), ИЛ-1β, оксида азота (NO) и индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) [234]. E. Jin и соавт. (2017) показали, что добавление в питьевую воду крыс 20 и 40 мг/л бора повышало уровень иммуноглобулина G в сыворотке крови, концентрацию гемоглобина, количество лейкоцитов, эритроцитов, лимфоцитов и моноцитов, а также вызывало увеличение количества $CD3^+$ Т-клеток в селезёнке [229]. Это улучшило как общий, так и специфический иммунный ответ. Кроме того, это увеличило количество $CD4^+$ Т-клеток в селезёнке и количество $CD4^+$ / $CD8^+$ Т-клеток. Это привело к тому, что селезёнка продуцировала и секретировала больше ИЛ-2, гамма-интерферона (ИФН-γ) и ИЛ-4, что улучшило активность клеточного иммунитета [229].

Антиатеросклеротическая активность борной кислоты и борсодержащих соединений

Накопление бляшек внутри артерий вызывает атеросклероз — сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), которое может привести к летальному исходу, сердечным приступам и инсультам [235]. Развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных артерий приводит к ишемической болезни сердца. В зависимости от степени повреждения артерии возникает стенокардия или сердечный приступ [236, 237]. Среди основных методов лечения атеросклероза — статины, которые снижают уровень ЛПНП и холестерина в сыворотке крови и останавливают образование пенистых клеток [238]. Кроме того, были изучены методы лечения на основе антиоксидантов, поскольку воспаление и окисление липопротеидов играют важную роль в развитии атеросклероза [238]. Бор может быть жизнеспособной альтернативой для поддержания здоровья сердечно-сосудистой системы, поскольку он играет важную роль в контроле сигнальных путей, связанных с воспалением, окислительным стрессом или липидным обменом [239]. Некоторые исследования показали, что БСС могут обеспечивать защиту от атеросклероза благодаря своему антиоксидантному

REVIEW
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-202-238

действию за счет снижения активности АФК и СОД [240–242]. Более того, исследование R. Asadi и соавт. (2023) показало, что БК в дозе 4 мг/кг у животных с атеросклерозом может со временем предотвращать атеросклероз, влияя на накопление липидов и всасывание холестерина из тканей [235].

Влияние борной кислоты и борсодержащих соединений на заживление ран

Одной из самых серьёзных и быстрорастущих проблем в современном мире являются раны. Заболеваемость хроническими ранами возросла, особенно в результате быстрого старения населения и роста распространённости хронических заболеваний [243]. Хронические раны проявляют аномалии в процессе заживления [244]. Они особенно уязвимы для бактериальной колонизации и образования биоплёнок из-за отсутствия эпителиального барьера и высокого pH окружающей среды. Это может привести к серьёзному окислительному стрессу, воспалительному процессу и нарушению ангиогенеза. Эти патологические изменения еще больше затрудняют заживление ран [245]. Процесс заживления ран динамичен и включает в себя совместное действие нескольких клеток, факторов роста, белков и цитокинов [246]. Хорошо известно, что БК как динамичный и полезный микроэлемент, способствует заживлению ран [1, 247]. Благодаря своему воздействию на внеклеточный матрикс, БК заметно улучшает процесс заживления [248]. Согласно исследованию N. Roy и соавт. (2010), в котором использовались гидрогелевые раневые повязки, содержащие БК, гидрогели были очень эластичными и обладали мощными антибактериальными свойствами. Поэтому было рекомендовано использовать бор в качестве материала для ухода за раневыми повязками [249]. S. Demirci и соавт. (2016) показали исключительные антибактериальные свойства БК и NaB в отношении бактерий, дрожжей и грибков в дополнение к значительному увеличению пролиферации, миграции, основных факторов роста и уровней экспрессии генов в клетках кожи. Кроме того, они продемонстрировали, что гелевая композиция, содержащая NaB, улучшала скорость заживления ран и гистопатологические показатели у животных с диабетом, продемонстрированных на крысах [250]. Более того, самые последние результаты показывают, что смешивание NaB с плюрониковыми блоксполимерами увеличивает миграцию клеток, активность СОД, экспрессию генов, связанных с существенным сужением раны и заживлением первичных клеток фибробластов человека, а также отложение коллагена [251]. Результаты исследования *in vitro* показали, что наночастицы бората эрбия являются подходящим веществом для заживления ран без рубцов [252]. A.H. Kurtoğlu и A. Karataş (2009) продемонстрировали, что раневой процесс в нижних конечностях в результате диабета замедляет кровообращение, при этом специальные повязки, содержащие бор, оказывали значительный заживляющий эффект в том момент, когда системное лечение антибиотиками было неэффективным [253]. O.N. Chupakhin и соавт. (2017) также обнаружили, что гидрогели, содержащие силикон и бор, улучшают заживление ран, регенерацию и антибактериальную активность в ходе исследований *in vitro* [254]. В заключение, несмотря на то, что точный механизм действия бора при заживлении ран остаётся неясным, некоторые соединения бора, такие как БК, проявляют различные виды терапевтических эффектов в процессе заживления. К ним относятся стимулирование ангиогенеза, индуцирование секреции ФНО-α макрофагами, усиление миграции и активации нейтрофилов, усиление пролиферации и активации фибробластов, стимулирование миграции и пролиферации кератиноцитов и проявление антибактериальных свойств [255, 256].

Защитные свойства борной кислоты и борсодержащих соединений

Кардиопротекторное действие

Около 30% смертей во всем мире вызваны ССЗ, которые включают в себя различные состояния, поражающие сердце и кровеносные сосуды, а также негативные последствия, с которыми они связаны [257]. Давно известно, что недостаток бора в почве приводит к снижению содержания БСС в продуктах питания, что связано с повышенным риском развития артрита, воспалительного заболевания, которое также связано со здоровьем сердечно-сосудистой системы [258, 259]. О потенциальных преимуществах для сердечно-сосудистой системы свидетельствует благотворное воздействие натуральных органических БСС на уровень липидов. Двумя основными факторами риска развития ССЗ являются окислительный стресс и хроническое воспаление низкой степени выраженности. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что БСС, связываясь с никотинамидадениндинуклеотидом (NAD^+) и/или циклическим аденозиндифосфатом рибозы, регулируют окислительный стресс и воспалительные реакции [90, 260]. Кроме того, исследование, проведённое H. Karimkhani и соавт. (2021), в ходе статистического анализа показало, что БК оказывает профилактическое воздействие на повреждение клеток при ИМ; результаты электрокардиографии и микроскопирования подтверждают эти выводы [261]. Кроме того, почти все виды ССЗ, особенно сердечная недостаточность (СН), связаны с фиброзом миокарда (ФМ). Трансдифференцировка фибробластов, появление миофибробластов и ранняя активация профибротических сигнальных

путей, предшествующих неблагоприятному ремоделированию желудочков, являются самыми ранними признаками ФМ. На крысиной модели СН, вызванной инфарктом миокарда, было проведено исследование, изучающее влияние буры, натриевой соли бора, на сердечную деятельность, ФМ, апоптоз и регенерацию, которое показало, что лечение бурой значительно улучшило систолическую и диастолическую функции по сравнению с контролем [262]. Лечение бурой показало снижение ФМ и апоптоза в повреждённых клетках сердца, что подчёркивает профилактическую роль буры при ишемии [262]. Кроме того, по сравнению с группой, получавшей физиологический раствор, у крыс, получавших буру, в тонких срезах миокарда было обнаружено в 10 раз больше ядер, положительно окрашенных на маркер клеточного цикла Ki67. Важно отметить, что это может способствовать включению кардиомиоцитов в клеточный цикл и, возможно, способствовать регенерации повреждённой сердечной мышцы [262].

Гепатопротекторное действие

Печень необходима для обмена веществ в организме и выведения токсинов. Заболевания печени являются одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире [263, 264]. Растительные и натуральные химические вещества играют важную роль в лечении заболеваний печени [265]. Регулируя высвобождение инсулина и способствуя метаболизму энергетических субстратов, соли бора могут играть решающую роль в регуляции липидного и энергетического обмена [266]. H. Abdik и соавт. (2021) определили, что введение мышам NaB может снизить массу печени и белой жировой ткани, а также подавить адипогенные гены [267]. Исследование, проведенное E. Şahin и соавт. (2023), также показало, что применение NaB и БК повышали экспрессию гамма-рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPARγ), в то время как снижение уровня белка, связывающего стерол-регуляторный элемент 1c (SREBP-1c), альфа-рецептора печени X (LxR-α) и экспрессию FAS в печени крыс, что согласуется с более ранними исследованиями, показывающими влияние БК и NaB на гены, связанные с липидным обменом [267–269]. Кроме того, было показано, что, блокирование LxR-α и каскада LxR-α / SREBP-1c/FAS, БК и NaB могут контролировать липогенез в печени крыс [268]. Более того, при передозировке ацетаминофена (APAP) происходит повреждение печени [270]. Соответственно, M. Çelik и P. Aydın (2022) исследовали эффективность 4-гидроксифенилбороновой кислоты (4-OHFBA), производного БК, при повреждении печени, вызванном APAP [271]. Было продемонстрировано, что повышенные уровни АСТ и АЛТ, маркеров клеточной гибели и повреждения клеток печени, снижались при лечении 4-OHFBA, в то время как жизнеспособность клеток линии HepG2 повышалась. Эти данные свидетельствуют о том, что 4-OHFBA может быть эффективен при APAP-индуцированной гибели клеток и повреждении печени, а антиоксидантные и противовоспалительные свойства соединений бора имеют значительные перспективы в лечении повреждений печени [271].

Нейропротекторное действие

Фармакологические исследования показывают, что соединения бора обладают нейропротекторными свойствами [35]. Несколько исследований, проведённых в последние годы, показали, что БК оказывали значительное нейропротекторное действие на различных моделях повреждения нейронов *in vitro* и *in vivo*. Согласно H. Turkez и соавт. (2022), соединения бора, в частности БК, бура и улексит, могут назначаться людям в определённых дозировках, чтобы помочь избежать гематологических и неврологических заболеваний [178]. Многие неврологические заболевания характеризуются окислительным стрессом [272]. Противовоспалительные и антиоксидантные свойства соединений бора могут уменьшать нейровоспаление и защищать нервы [273].

Влияние борной кислоты и борсодержащих соединений на заболевания

Противопаркинсоническая активность

По данным ВОЗ, болезнью Паркинсона (БП) страдают, по оценкам, 8,5 млн человек во всем мире [274]. БП — это нейродегенеративное заболевание, характеризующееся гибелью дофаминергических клеток в чёрной субстанции. Это заболевание вызывает неконтролируемые движения, известные как двигательные симптомы, такие как брадикинезия, тремор, дистония и ригидность [275, 276]. Учитывая отсутствие окончательного метода лечения БП, в ходе исследований был изучен потенциал этого вещества как нового терапевтического средства, направленного на облегчение симптомов и изменение прогрессирования заболевания.

Фармакологические, поведенческие и биохимические эффекты БК на крыс с экспериментальным БП, вызванным ротеноном, были изучены в исследовании H.S. Ozdemir и соавт. (2022), в котором БК продемонстрировала улучшение в зависимости от дозы, особенно в тканях головного мозга. Было так же отмечено значительное повышение иммунореактивности тирозингидроксилазы [276]. В исследовании, посвящённом изучению благотворного воздействия

REVIEW
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-202-238

гексагональных наночастиц нитрида бора (HBNS) на токсичность 1-метил-4-фенилпиридиния (MPP^+) на экспериментальной модели БП. Результаты показали, что hBNs повышают жизнеспособность клеток, а анализы ТАС и ОС выявили увеличение антиоксидантной способности и снижение уровня окислителей после применения hBN [277]. Кроме того, введение hBNs значительно ингибировало MPP^+-индуцированный апоптоз. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что hBNs обладают большим потенциалом в отношении токсичности MPP^+ и могут служить новым нейропротекторным средством при лечении БП [277]. В исследовании E. Yavuz и соавт. (2023) было изучено влияние БК и кверцетина (QCT) на маркеры окислительного стресса и поведенческие тесты. Эти результаты исследования указывают на то, что комбинированное применение БК и QCT положительно влияет на оксидантно-антиоксидантный баланс, предотвращая патогенез БП [278].

Борьба против болезни Альцгеймера

БА, на долю которой приходится 60–70% случаев деменции, является неврологическим заболеванием, которое обычно начинается медленно и со временем ухудшается [279]. Примерно 60% из 55 млн пациентов с деменцией в мире живут в странах с низким и средним уровнем дохода [280]. Агрегация бета-амилоидных (Aβ) пептидов является ключевым компонентом этиопатогенеза БА [281]. В настоящее время исследуются фармакологические методы лечения, которые блокируют вовсе или подавляют повреждение нервов, вызывающее БА, а одобренные FDA препараты лишь временно облегчают симптомы, повышая уровень нейромедиаторов в головном мозге [282]. При БА, а именно наиболее распространённом виде деменции, окислительный стресс играет важную патофизиологическую роль [283]. БА выполняет важную функцию по защите мозга за счет снижения перекисного окисления липидов и повышения антиоксидантной защиты [280]. Ç. Özdemir и соавт. (2023) показали, что у крыс с деменцией, вызванной стрептозотоцином, введение БК улучшало способности к обучению и запоминанию за счет снижения окислительного стресса [283]. Стереологические и гистопатологические исследования S. Colak и соавт. (2011) показали, что БК, как ингибитор протеасом, может уменьшить негативное воздействие хлорида алюминия на кору головного мозга [284]. Более того, в некоторых исследованиях, проведённых как на моделях БК *in vitro*, так и *in vivo*, было обнаружено, что определённые методы лечения БСС, такие как 2-аминоэтилбориновая кислота или боролатонин, значительно уменьшают воспаление в патогенной связи с накоплением Aβ [35]. Кроме того, C.J. Lu и соавт. (2018) создали ряд новых БСС, которые действуют как многоцелевые лиганды против БА. Согласно результатам исследования, эти вещества обладают высокой способностью предотвращать самоиндуцированную агрегацию Aβ и, как результат, могут обладать антиоксидантными свойствами [285].

Влияние на остеопороз

По оценкам, остеопорозом страдают 200 млн человек во всем мире, при этом каждая третья женщина старше 50 лет и каждый пятый мужчина старше 50 лет страдают от переломов, связанных с остеопорозом. Остеопороз — это метаболическое заболевание костей, характеризующееся нарушением микроархитектуры и низкой массой костной ткани, что приводит к снижению прочности костей и повышенному риску переломов или хрупкости при низких энергозатратах [286–290]. Бор благоприятно влияет на метаболизм кальция, что является весьма важным фактором в предотвращении остеопороза и потери костной массы [88]. B. Xu и соавт. (2023) в своих исследованиях *in vitro* продемонстрировали, что терапия БК в течение 5 дней подавляла остеокластическую резорбцию кости и образование остеокластов дозозависимым образом [291]. БК снижала экспрессию маркеров остеокластов, таких как катепсин К, ядерный фактор активированных Т-клеток 1, c-Fos и кислая фосфатаза, устойчивая к тартрату. Как показали исследования иммуноблоттинга, БА также ингибировал рецептор-активатор NF-κB-лиганд-индуцированной активации протеинкиназоподобной киназы эндоплазматического ретикулума-эукариотического фактора инициации 2α-пути. Согласно их результатам *in vivo*, БК значительно снижала вызванную ЛПС потерю костной массы [291]. Более того, H. Toker и соавт. (2016) также показали в своем исследовании, что БК уменьшала потерю альвеолярной костной массы у крыс с пародонтитом и остеопорозом [292].

Влияние на ишемию / реперфузию

Патологическое состояние, известное как ишемия и реперфузия (I / R), определяется первоначальным ограничением кровоснабжения органа с последующим восстановлением перфузии и одновременной реоксигенацией [293]. Ишемия органов может иметь серьёзные последствия, такие как инфаркт мозга и ИМ, приводящие к непоправимому повреждению [294, 295]. Реперфузия тканей помогает предотвратить дальнейшую ишемию, но в некоторых случаях она может усугубить повреждение в результате процесса, известного как внутриглазное повреждение, который может иметь место во многих органах и приводить к нетрудоспособности, тяжёлым заболеваниям и даже смерти [293, 296,

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

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

297]. Защитным механизмом от внутривенного повреждения печени является БК. Согласно S. Güler и соавт. (2021), БК даёт многообещающие результаты при лечении экспериментального внутривенного холестаза благодаря своим антиоксидантным свойствам [298]. Кроме того, S. Çolak и соавт. (2022) исследовали роль БК в повреждении ткани яичников, вызванном I / R, продемонстрировав тем самым, что БК оказывает защитное действие на ткань яичников от I / R повреждения на крысиной модели [299].

Влияние на эпилепсию

Около 50 млн человек во всем мире страдают эпилепсией, а именно хроническим, рецидивирующим и прогрессирующим неврологическим заболеванием [297]. Наличие пароксизмальных, самоограничивающихся судорожных или неконвульсивных припадков характеризует эпилепсию, которая является персистирующим неврологическим заболеванием [300–302]. Все формы эпилепсии включают рецидивирующие и спонтанные припадки, которые определяются синхронизированными высокочастотными возбуждениями популяций нейронов головного мозга [303, 304]. Являясь сложным заболеванием с широким спектром клинических характеристик, эпилепсия не может быть в достаточной степени обусловлена одним патогенетическим процессом. Известно, что были проведены исследования эпилепсии *in vivo*, в которых также изучались эффекты БК и БСС [35]. Чтобы выяснить влияние БК на эпилептиформную активность, M. Karademir и G. Arslan (2019) вводили четыре различные дозы БК через полчаса после инъекции пенициллина. При лечении БК было продемонстрировано противосудорожное действие без изменения амплитуды спайков. Противоэпилептический препарат габапентин снижал частоту приступов, а в сочетании с БК предотвращал противосудорожные эффекты габапентина [305].

Влияние борной кислоты и борсодержащих соединений на жизнеспособность клеток

Было показано, что БК значительно влияет на жизнеспособность и остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, без каких-либо наблюдаемых токсических эффектов на эти клетки [306]. В исследовании, проведенном L. Lu и соавт. (2020), изучалось влияние БК в семи различных концентрациях на культивируемые клетки Sertoli у крыс [307]. Результаты показали, что в концентрации 0,5 ммоль/л и ниже повышали жизнеспособность клеток и приводили к наименьшим показателям вероятности некроза и апоптоза. Однако с увеличением концентрации наблюдалось токсическое воздействие на клетки, приводящее к снижению жизнеспособности клеток и усилению некроза и апоптоза [307]. В исследовании, в котором различные концентрации пентагидрата буры (BPH) применялись к эндотелиальным клеткам пупочной вены человека (HUVEC), сообщалось, что BPH избирательно влиял на жизнеспособность HUVEC [308]. M. Ozansoy и соавт. (2020) исследовали влияние двух БСС, декагидрата — бората натрия и БК — на токсичность Aβ. Результаты показали, что оба соединения повышали выживаемость клеток SH-SY5Y в модели Aβ *in vitro*. Эти соединения бора увеличивали экспрессию SIRT1, белка, выполняющего защитную функцию от клеточного стресса [34]. Кроме того, в исследовании H. Turkez и соавт. (2022) были протестированы различные соединения бора (колеманит, улексит, БК и бура), которые, как было установлено, не вызывают цитотоксического повреждения клеток крови человека или первичных нейронов коры головного мозга крыс [178].

Безопасность и токсичность

Очень важно понимать безопасность БСС, которые имеют широкий спектр применения — от промышленности до сельского хозяйства, от фармацевтики до материаловедения. Исследования по воздействию на здоровье человека показывают, что токсикологические свойства бора и его производных варьируются в зависимости от уровня и продолжительности этого воздействия [90]. Механизмы, в первую очередь ответственные за токсичность соединений бора, включают нарушение проницаемости клеточных мембран и ферментных систем. Было обнаружено, что БК и ее производные вступают в реакцию с цис-диолами биомолекул. Типичное взаимодействие может нарушать основные функции биомолекул, например, рибозосодержащих молекул NAD^+ и РНК [309]. Наиболее острая токсичность неорганического бора, как правило, относительно низкая или умеренная. Для первого перорального приёма LD_{50} был установлен на уровне 2660 мг/кг массы тела при приёме БК. При остром контакте также могут проявляться симптомы раздражения ЖКТ, которые в основном характеризуются рвотой и диареей [310]. При длительном воздействии соединений бора на репродуктивную систему на первый план выходит воздействие соединений бора на репродуктивную систему. Исследования, проведённые в случаях профессионального воздействия и воздействия окружающей среды, показали, что могут наблюдаться такие эффекты, как снижение качества и количества сперматозоидов в мужской репродуктивной системе

REVIEW
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-202-238

и нарушения овуляции у женщин [311]. Проведённые исследования метаболических эффектов соединений бора позволили сделать очень важные выводы относительно женщин и постменопаузы. Исследования, посвящённые ежедневному потреблению бора с пищей и его влиянию на здоровье, также выявили положительные эффекты, априори связанные с метаболизмом костей. В контролируемом исследовании C.D. Hunt и соавт. (1994) показали, что низкое потребление бора в дозе 0,25 мг в сут увеличивало выведение кальция с мочой и нарушало метаболизм магния у испытуемых по сравнению с высоким потреблением бора в дозе 3,25 мг в сут [312]. Результаты экспериментов подчёркивают необходимость адекватного потребления бора для минерального обмена [310–312]. Рандомизированные контролируемые исследования показали, что применение бора, вероятно, положительно влияет на минеральную плотность костной ткани [258]. Механистические исследования показывают, что участие бора связано с метаболизмом стероидных гормонов и гомеостазом витамина D [312]. В заключение следует отметить, что токсические проявления бора и его соединений зависят от уровня и продолжительности воздействия. Имеющиеся научные данные о промышленном и сельскохозяйственном применении соединений бора свидетельствуют о том, что такое применение имеет приемлемый профиль безопасности при условии соблюдения надлежащих мер предосторожности и не превышения пределов воздействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространённость бора в продуктах и его общая безопасность как минерала вызвали значительный интерес со стороны исследователей в области здравоохранения. Результаты обширного обзора показывают, что БК и некоторые БСС обладают значительными эффектами, включая нейропротективный, кардиопротективный, гепатопротективный, гастропротективный, противодиабетический эффекты, а также противомикробные, антибактериальные, противогрибковые, противовирусные, противопротозойные, противопаразитарные, против ожирения, антиоксидантные, противовоспалительные, антиатеросклеротические, противоопухолевые, антиапоптотические свойства, связанные с ферроптозом и иммунными эффектами.

В результате в последние годы были созданы синтетические БСС, что сопровождалось значительным ростом как доклинических, так и клинических исследований. На данный момент 5 препаратов БСС (тавaборол, ваборбактам, бортезомиб, крисаборол и иксазомиб) одобрены FDA для различных клинических применений. Также известно, что более 10 соединений на основе бора (алабостат, TOL-463, борокаптат натрия, воромицин и др.) исследуются на различных этапах клинических испытаний. Кроме того, очевидно, чтот продолжаются клинические исследования комбинаций различных лекарственных средств с БСС для применения по новым показаниям.

Отмечается, что бор и БСС широко используются в качестве пищевых добавок. Известно, что бор и БСС используются в виде различных лекарственных форм: капсулы, таблетки, жевательные резинки, жидкие и порошкообразные вещества (или в целях противогрибкового и антибактериального применения), витаминизированных продуктах питания и напитках, минеральных водах, обогащенных бором, и функциональных продуктах питания, содержащих соединения бора.

Общепризнано, что большинство исследований токсичности бора сосредоточено на БК, которая легко всасывается в ЖКТ. Считается, что бор в основном выводится из организма с мочой, однако было отмечено, что он также выводится из организма ЖКТ после трансдермального введения опасных количеств бора. В ходе доклинических испытаний БК во многих случаях продемонстрировала смертельные последствия при кожном и пероральном введении. Результаты доклинических исследований показали отсутствие генотоксичности и канцерогенности. Длительные исследования показали, что БК не является канцерогеном.

Химические свойства бора повышают его лечебный потенциал. Бор широко используется в научных исследованиях в качестве обратимого ковалентного компонента в пептидах для ингибирования протеаз благодаря своей обратимой электрофильности. Кроме того, борные кислоты и сложные эфиры бора, которые демонстрируют стабильность и присоединение при физиологическом значении pH, действуют как биоизостеры для ионизированных функциональных групп, таких как карбоксилаты, сложные эфиры и фосфаты, тем самым улучшая фармакокинетические свойства, биологическую активность или структурные характеристики.

Современные исследования показывают, что борные кислоты могут улучшать доставку лекарственных средств и макромолекул путём их включения в липидные слои с целью липосомальной транспортировки или путём обратимого связывания с белками. Эти результаты подчёркивают потенциал бора для инновационных терапевтических применений и повышения его клинической значимости. БК и несколько БСС демонстрируют значительный потенциал для разработки новых терапевтических стратегий.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов нет.

ВКЛАД АВТОРОВ

Оруч Юнусоглу — разработка концепции, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи; Орудж Юнусоглу, Ирем Калфа, Мустафа Энес Демирель, Мухаммед Али Бинзет, Уйгар Зариф Севинч, Идрис Тюрель, Акиф Хакан Курт — разработка концепции, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи; Оруч Юнусоглу, Ирем Калфа — проведение исследования; Оруч Юнусоглу, Ирем Калфа, Идрис Тюрель, Акиф Хакан Курт — проведение исследования, ресурсная поддержка исследования; Оруч Юнусоглу, Ирем Калфа — проведение исследования; Орудж Юнусоглу, Ирем Калфа, Мухаммед Али Бинзет — проведение исследования. 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. Khaliq H., Juming Z., Ke-Mei P. The Physiological Role of Boron on Health // Biol Trace Elem Res. – 2018. – Vol. 186, No. 1. – P. 31–51. DOI: 10.1007/s12011-018-1284-3
2. Dembitsky V.M., Smoum R., Al-Quntar A.A., Abu Ali H., Pergament I., Srebnik M. Natural occurrence of boron-containing compounds in plants, algae and microorganisms // Plant Science. – 2002. – Vol. 163, No. 5. – P. 931–942. DOI: 10.1016/S0168-9452(02)00174-7
3. Elevli B., Yaman İ., Laratte B. Estimation of the Turkish Boron Exportation to Europe // Mining. – 2022. – Vol. 2, No. 2. – P. 155–169. DOI: 10.3390/mining2020009
4. Kabu M., Akosman M.S. Biological effects of boron // Rev Environ Contam Toxicol. – 2013. – Vol. 225. – P. 57–75. DOI: 10.1007/978-1-4614-6470-9_2
5. Kabu M., Civelek T. The effects of borax on milk yield and selected metabolic parameters in Austrian Simmental (Fleckvieh) cows // Revue de Medecine Veterinaire. – 2012. – Vol. 163. – P. 419–430. DOI: 10.17221/8104-VETMED
6. Das B.C., Thapa P., Karki R., Schinke C., Das S., Kambhampati S., Banerjee S.K., Van Veldhuizen P., Verma A., Weiss L.M., Evans T. Boron chemicals in diagnosis and therapeutics // Future Med Chem. – 2013. – Vol. 5, No. 6. – P. 653–676. DOI: 10.4155/fmc.13.38
7. Loomis W.D., Durst R.W. Chemistry and biology of boron // Biofactors. – 1992. – Vol. 3, No. 4. – P. 229–239.
8. Bernard C.E., Harrass M.C., Manning M.J. Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (Third Edition). New York: Academic Press, 2010. – P. 2033–2053.
9. Nguyen V.D., Nguyen V.T., Jin S., Dang H.T., Larionov O.V. Organoboron chemistry comes to light: recent advances in photoinduced synthetic approaches to organoboron compounds // Tetrahedron. – 2019. – Vol. 75, No. 5. – P. 584–602. DOI: 10.1016/j.tet.2018.12.040
10. Wade C.R., Broomsgrove A.E., Aldridge S., Gabbaï F.P. Fluoride ion complexation and sensing using organoboron compounds // Chem Rev. – 2010. – Vol. 110, No. 7. – P. 3958–3984. DOI: 10.1021/cr900401a
11. Jelinek R., Kolusheva S. Carbohydrate biosensors // Chem Rev. – 2004. – Vol. 104, No. 12. – P. 5987–6015. DOI: 10.1021/cr0300284
12. Diaz D.B., Yudin A.K. The versatility of boron in biological target engagement // Nat Chem. – 2017. – Vol. 9, No. 8. – P. 731–742. DOI: 10.1038/nchem.2814
13. Sauvage E., Zervosen A., Dive G., Herman R., Amoroso A., Joris B., Fonzé E., Pratt RF., Luxen A., Charlier P., Kerff F. Structural basis of the inhibition of class A beta-lactamases and penicillin-binding proteins by 6-beta-iodopenicillanate // J Am Chem Soc. – 2009. – Vol. 131, No. 42. – P. 15262–15269. DOI: 10.1021/ja9051526
14. Keskin E., Allahverdiyeva S., İzem Özok H., Yunusoğlu O., Yardım Y. Voltammetric Quantification of the Anesthetic Drug Propofol (2,6-Diisopropylphenol) in Pharmaceutical Formulations on a Boron-Doped Diamond Electrode: Scientific Paper // Journal of the Serbian Chemical Society. – 2021. – Vol. 86, No. 7–8. – P. 711–724. DOI: 10.2298/JSC201019017K
15. Sutradhar S., Rahaman R., Bhattacharya S., Paul S., Paine T.K. Oxygenolytic cleavage of 1,2-diols with dioxygen by a mononuclear nonheme iron complex: Mimicking the reaction of myo-inositol oxygenase // J Inorg Biochem. – 2024. – Vol. 257. – P. 112611. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2024.112611
16. Mamedov V.A., Khafizova E.A., Algaeva N.E., Latypov S.K., Sinyashin O.G. Acid-Catalyzed Multicomponent Rearrangements *via* 2-((Quinoxalin-3(4*H*)-on-2-yl)(aryl)methylene)malononitriles, Generated *In Situ*, for Divergent Synthesis of Pyrroles with Different Substitution Patterns // J Org Chem. – 2020. – Vol. 85, No. 15. – P. 9887–9904. DOI: 10.1021/acs.joc.0c01180
17. Özok H.İ., Keskin E., Yardım Y. First voltammetric procedure for sensing synthetic thyroid hormone liothyronine sodium in tablet dosage form using anionic surfactant media at a boron-doped diamond electrode // Diamond and Related Materials. – 2025. – Vol. 153. – P. 112078. DOI: 10.1016/j.diamond.2025.112078
18. Özok H.İ., Kıran M., Oruç Y., Yavuz Y. The First Electroanalytical Study Of Umifenovir (Arbidol) Used As A Potential Antiviral Drug For The Treatment of SARS-CoV-2: A Voltammetric Quantification On The Boron-Doped Diamond Electrode By Using Anionic Surfactant Media // J Electrochem Society. – 2023. – Vol. 170, No. 1. – P. 016501. DOI 10.1149/1945-7111/acafa7
19. Allahverdiyeva S., Keskin E., Pınar P.T., Yunusoğlu O., Yardım Y., Şentürk Z. Electroanalytical investigation and determination of hepatitis C antiviral drug ledipasvir

REVIEW
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-202-238

at a non-modified boron-doped diamond electrode // Diamond and Related Materials. – 2020. – Vol. 108. – P. 107962. DOI: 10.1016/j.diamond.2020.107962

20. Wang W., Xiao K., Zheng X., Zhu D., Yang Z., Tang J., Sun P., Wang J., Peng K. Effects of supplemental boron on growth performance and meat quality in African ostrich chicks. J Agric Food Chem. – 2014. – Vol. 62, No. 46. – P. 11024–11029. DOI: 10.1021/jf501789t
21. Çinar M., Küçükyilmaz K., Bozkurt M., Çatli A.U., Bintaş E., Akşit H., Konak R., Yamaner Ç., Seyrek K. Effects of dietary boron and phytase supplementation on growth performance and mineral profile of broiler chickens fed on diets adequate or deficient in calcium and phosphorus // Br Poult Sci. – 2015. – Vol. 56, No. 5. – P. 576–589. DOI: 10.1080/00071668.2015.1079699
22. Fort D.J. Boron deficiency disables Xenopus laevis oocyte maturation events // Biol Trace Elem Res. – 2002. – Vol. 85, No. 2. – P. 157–169. DOI: 10.1385/BTER:85:2:157
23. Hunt C.D. Dietary boron: progress in establishing essential roles in human physiology // J Trace Elem Med Biol. – 2012. – Vol. 26, No. 2-3. – P. 157–160. DOI: 10.1016/j.jtemb.2012.03.014
24. Nielsen F.H. Is boron nutritionally relevant? // Nutr Rev. – 2008. – Vol. 66, No. 4. – P. 183–191. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00023.x
25. Bozkurt M., Küçükyılmaz K., Catlı A.U., Cınar M., Cabuk M., Bintaş E. Effects of boron supplementation to diets deficient in calcium and phosphorus on performance with some serum, bone and fecal characteristics of broiler chickens // Asian-Australas J Anim Sci. – 2012. – Vol. 25, No. 2. – P. 248–255. DOI: 10.5713/ajas.2011.11211
26. Adya R., Tan B.K., Chen J., Randeva H.S. Nuclear factor-kappaB induction by visfatin in human vascular endothelial cells: its role in MMP-2/9 production and activation // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, No. 4. – P. 758–760. DOI: 10.2337/dc07-1544
27. Cheng J., Peng K., Jin E., Zhang Y., Liu Y., Zhang N., Song H., Liu H., Tang Z. Effect of additional boron on tibias of African ostrich chicks // Biol Trace Elem Res. – 2011. – Vol. 144, No. 1-3. – P. 538–549. DOI: 10.1007/s12011-011-9024-y
28. Basoglu A., Sevinc M., Birdane F.M., Boydak M. Efficacy of sodium borate in the prevention of fatty liver in dairy cows // J Vet Intern Med. – 2002. – Vol. 16, No. 6. – P. 732–735. DOI: 10.1892/0891-6640(2002)016<0732:eosbit>2.3.co. Erratum in: J Vet Intern Med. – 2003. – Vol. 17, No. 2. – P. 245.
29. Penland J.G. Dietary boron, brain function, and cognitive performance // Environ Health Perspect. – 1994. – Vol. 102, Suppl 7 (Suppl 7). – P. 65–72. DOI: 10.1289/ehp.94102s765
30. Devirian T.A., Volpe S.L. The physiological effects of dietary boron // Crit Rev Food Sci Nutr. – 2003. – Vol. 43, No. 2. – P. 219–231. DOI: 10.1080/10408690390826491
31. Cortes S., Reynaga-Delgado E., Sancha A.M., Ferreccio C. Boron exposure assessment using drinking water and urine in the North of Chile // Sci Total Environ. – 2011. – Vol. 410–411. – P. 96–101. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.08.073
32. Deutsche Gesellschaft für Anthropologie., and Australasian Society for Human Biology. Homo: Internationale Zeitschrift Für Die Vergleichende Forschung Am Menschen. Stuttgart: Enke., 1949.
33. Scorei R.I., Popa R. Jr. Boron-containing compounds as preventive and chemotherapeutic agents for cancer // Anticancer Agents Med Chem. – 2010. – Vol. 10, No. 4. – P. 346–351. DOI: 10.2174/187152010791162289
34. Ozansoy M., AltintaŞ M.Ö., Ozansoy M.B., GÜnay N., KiliÇ E., KiliÇ Ü. Two boron-containing compounds affect the cellular viability of SH-SY5Y cells in an in vitro amyloid-beta toxicity model // Turk J Biol. – 2020. – Vol. 44, No. 4. – P. 208–214. DOI: 10.3906/biy-2001-22
35. Barrón-González M., Montes-Aparicio A.V., Cuevas-Galindo M.E., Orozco-Suárez S., Barrientos R., Alatorre A., Querejeta E., Trujillo-Ferrara J.G., Farfán-García E.D., Soriano-Ursúa M.A. Boron-containing compounds on neurons: Actions and potential applications for treating neurodegenerative diseases // J Inorg Biochem. – 2023. – Vol. 238. – P. 112027. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2022.112027
36. Christopher R. Ethnobotanical uses, biological activities and phytochemistry of mangrove plant species: A review // Journal of Biologically Active Products from Nature. – 2024. – Vol. 14, No. 5. – P. 581–608. DOI: 10.1080/22311866.2024.2431963
37. Penland J.G. Quantitative analysis of EEC effects following experimental marginal magnesium and boron deprivation. Magnesium Res. 1995. – Vol. 8, No. 4. – P. 341–358.
38. Penland JG. The importance of boron nutrition for brain and psychological function // Biol Trace Elem Res. 1998. – Vol. 66, No. 1-3. – P. 299–317. DOI: 10.1007/BF02783144
39. Soriano-Ursúa M.A., Farfán-García ED., López-Cabrera Y., Querejeta E., Trujillo-Ferrara JG. Boron-containing acids: preliminary evaluation of acute toxicity and access to the brain determined by Raman scattering spectroscopy // Neurotoxicology. – 2014. – Vol. 40. – P. 8–15. DOI: 10.1016/j.neuro.2013.10.005
40. Naghii M.R., Darvishi P., Ebrahimpour Y., Ghanizadeh G., Mofid M., Hedayati M., Asgari A.R. Effect of combination therapy of fatty acids, calcium, vitamin D and boron with regular physical activity on cardiovascular risk factors in rat // J Oleo Sci. – 2012. – Vol. 61, No. 2. – P. 103–111. DOI: 10.5650/jos.61.103
41. Benderdour M., Bui-Van T., Dicko A., Belleville F. In vivo and in vitro effects of boron and boronated compounds // J Trace Elem Med Biol. – 1998. – Vol. 12, No. 1. – P. 2–7. DOI: 10.1016/S0946-672X(98)80014-X
42. Henderson K.A., Kobylewski S.E., Yamada K.E., Eckhert C.D. Boric acid induces cytoplasmic stress granule formation, eIF2α phosphorylation, and ATF4 in prostate DU-145 cells // Biometals. – 2015. – Vol. 28, No. 1. – P. 133–141. DOI: 10.1007/s10534-014-9809-5
43. Barranco W.T., Eckhert C.D. Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation // Cancer Lett. – 2004. – Vol. 216, No. 1. – P. 21–29. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.06.001
44. Usuda K., Kono K., Dote T., Watanabe M., Shimizu H., Tanimoto Y., Yamadori E. An overview of boron, lithium, and strontium in human health and profiles of these elements in urine of Japanese // Environ Health Prev Med. – 2007. – Vol. 12, No. 6. – P. 231–237. DOI: 10.1007/BF02898029
45. Herrero M., Ibáñiez E., Cifuentes A. Analysis of natural antioxidants by capillary electromigration methods // J Sep Sci. – 2005. – Vol. 28, No. 9–10. – P. 883–897. DOI: 10.1002/jssc.200400104

46. Turkez H., Geyikoğlu F., Dirican E., Tatar A. In vitro studies on chemoprotective effect of borax against aflatoxin B1-induced genetic damage in human lymphocytes // Cytotechnology. – 2012. – Vol. 64, No. 6. – P. 607–612. DOI: 10.1007/s10616-012-9454-1

47. Turkez H., Tatar A., Hacimuftuoglu A., Ozdemir E. Boric acid as a protector against paclitaxel genotoxicity // Acta Biochim Pol. – 2010. – Vol. 57, No. 1. – P. 95–97.

48. Turkez H., Geyikoglu F., Tatar A., Keles M.S., Kaplan I. The effects of some boron compounds against heavy metal toxicity in human blood // Exp Toxicol Pathol. – 2012. – Vol. 64, No. 1-2. – P. 93–101. DOI: 10.1016/j.etp.2010.06.011

49. Üstündağ A., Behm C., Föllmann W., Duydu Y., Degen G.H. Protective effect of boric acid on lead- and cadmium-induced genotoxicity in V79 cells // Arch Toxicol. – 2014. – Vol. 88, No. 6. – P. 1281–1289. DOI: 10.1007/s00204-014-1235-5

50. Turkez H. Effects of boric acid and borax on titanium dioxide genotoxicity // J Appl Toxicol. – 2008. – Vol. 28, No. 5. – P. 658–664. DOI: 10.1002/jat.1318

51. Fernandes G.F.S., Denny W.A., Dos Santos J.L. Boron in drug design: Recent advances in the development of new therapeutic agents // Eur J Med Chem. – 2019. – Vol. 179:791–804. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.06.092

52. Ban H.S., Nakamura H. Boron-Based Drug Design // Chem Rec. – 2015. – Vol. 15, No. 3. – P. 616–635. DOI: 10.1002/tcr.201402100

53. Sharma N., Sharma D. An upcoming drug for onychomycosis: Tavaborole // J Pharmacol Pharmacother. – 2015. – Vol. 6, No. 4. – P. 236–239. DOI: 10.4103/0976-500X.171870

54. Dhillon S. Correction to: Meropenem/Vaborbactam: A Review in Complicated Urinary Tract Infections // Drugs. – 2018. – Vol. 78, No. 13. – P. 1383. DOI: 10.1007/s40265-018-0974-7. Erratum for: Drugs. – 2018. – Vol. 78, No. 12. – P. 1259–1270. DOI: 10.1007/s40265-018-0966-7

55. Fu Z., Lu C., Zhang C., Qiao B. PSMA5 promotes the tumorigenic process of prostate cancer and is related to bortezomib resistance // Anticancer Drugs. – 2019. – Vol. 30, No. 7. – P. e0773. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000773

56. Paller A.S., Tom W.L., Lebwohl M.G., Blumenthal R.L., Boguniewicz M., Call R.S., Eichenfield L.F., Forsha D.W., Rees W.C., Simpson E.L., Spellman M.C., Stein Gold L.F., Zaenglein A.L., Hughes M.H., Zane L.T., Hebert A.A. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults // J Am Acad Dermatol. – 2016. – Vol. 75, No. 3. – P. 494–503.e6. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.05.046. Erratum in: J Am Acad Dermatol. – 2017. – Vol. 76, No. 4. – P. 777. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.01.026

57. Muz B., Ghazarian R.N., Ou M., Luderer M.J., Kusdono H.D., Azab A.K. Spotlight on ixazomib: potential in the treatment of multiple myeloma // Drug Des Devel Ther. – 2016. – Vol. 10. – P. 217–226. DOI: 10.2147/DDDT.S93602

58. Das B.C., Adil Shareef M., Das S., Nandwana N.K., Das Y., Saito M., Weiss L.M. Boron-Containing heterocycles as promising pharmacological agents // Bioorg Med Chem. – 2022. – Vol. 63. – P. 116748. DOI: 10.1016/j.bmc.2022.116748

59. Marrazzo J.M., Dombrowski J.C., Wierzbicki M.R., Perlowski C., Pontius A., Dithmer D., Schwebke J. Safety and Efficacy of a Novel Vaginal Anti-infective, TOL-463, in the Treatment of Bacterial Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis: A Randomized, Single-blind, Phase 2, Controlled Trial // Clin Infect Dis. – 2019. – Vol. 68, No. 5. – P. 803–809. DOI: 10.1093/cid/ciy554

60. Grégoire V., Evans M., Le Q.T., Bourhis J., Budach V., Chen A., Eisbruch A., Feng M., Giralt J., Gupta T., Hamoir M., Helito J.K., Hu C., Hunter K., Johansen J., Kaanders J., Laskar S.G., Lee A., Maingon P., Mäkitie A., Micciche' F., Nicolai P., O'Sullivan B., Poitevin A., Porceddu S., Składowski K., Tribius S., Waldron J., Wee J., Yao M., Yom S.S., Zimmermann F., Grau C. Delineation of the primary tumour Clinical Target Volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines // Radiother Oncol. – 2018. – Vol. 126, No. 1. – P. 3–24. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.10.016

61. Yang H., Wang J., Zhang X., Zhang Y., Qin Z.L., Wang H., Luo X.Y. Application of Topical Phosphodiesterase 4 Inhibitors in Mild to Moderate Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Dermatol. – 2019. – Vol. 155, No. 5. – P. 585–593. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.0008. Erratum in: JAMA Dermatol. – 2019. – Vol. 155, No. 7. – P. 865. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.1346

62. Rezanka T., Sigler K. Biologically active compounds of semi-metals // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 69, No. 3. – P. 585–606. DOI: 10.1016/j.phytochem.2007.09.018

63. Chong P.Y., Shotwell J.B., Miller J., Price D.J., Maynard A., Voitenleitner C., Mathis A., Williams S., Pouliot J.J., Creech K., Wang F., Fang J., Zhang H., Tai V.W., Turner E., Kahler K.M., Crosby R., Peat A.J. Design of N-Benzoxaborole Benzofuran GSK8175-Optimization of Human Pharmacokinetics Inspired by Metabolites of a Failed Clinical HCV Inhibitor // J Med Chem. – 2019. – Vol. 62, No. 7. – P. 3254–3267. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01719

64. Diacon A.H., Barry C.E. 3rd, Carlton A., Chen R.Y., Davies M., de Jager V., Fletcher K., Koh G.C.K.W., Kontsevaya I., Heyckendorf J., Lange C., Reimann M., Penman S.L., Scott R., Maher-Edwards G., Tiberi S., Vlasakakis G., Upton C.M., Aguirre D.B. A first-in-class leucyl-tRNA synthetase inhibitor, ganfeborole, for rifampicin-susceptible tuberculosis: a phase 2a open-label, randomized trial // Nat Med. – 2024. – Vol. 30, No. 3. – P. 896–904. DOI: 10.1038/s41591-024-02829-7

65. Sun D., Tsivkovski R., Pogliano J., Tsunemoto H., Nelson K., Rubio-Aparicio D., Lomovskaya O. Intrinsic Antibacterial Activity of Xeruborbactam *In Vitro*: Assessing Spectrum and Mode of Action // Antimicrob Agents Chemother. – 2022. – Vol. 66, No. 10. – P. e0087922. DOI: 10.1128/aac.00879-22

66. Wall R.J., Rico E., Lukac I., Zuccotto F., Elg S., Gilbert I.H., Freund Y., Alley M.R.K., Field M.C., Wyllie S., Horn D. Clinical and veterinary trypanocidal benzoxaboroles target CPSF3 // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2018. – Vol. 115, No. 38. – P. 9616–9621. DOI: 10.1073/pnas.1807915115

67. Karlowsky J.A., Hackel M.A., Wise M.G., Six D.A., Uehara T., Daigle D.M., Cusick S.M., Pevear D.C., Moeck G., Sahm D.F.

In Vitro Activity of Cefepime-Taniborbactam and Comparators against Clinical Isolates of Gram-Negative Bacilli from 2018 to 2020: Results from the Global Evaluation of Antimicrobial Resistance via Surveillance, No. GEARS) Program // Antimicrob Agents Chemother. – 2023. – Vol. 67, No. 1. – P. e0128122. DOI: 10.1128/aac.01281-22

68. Jin W.H., Seldon C., Butkus M., Sauerwein W., Giap H.B. A Review of Boron Neutron Capture Therapy: Its History and Current Challenges // Int J Part Ther. – 2022. – Vol. 9, No. 1. – P. 71–82. DOI: 10.14338/IJPT-22-00002.1
69. Uluisik I., Karakaya H.C., Koc A. The importance of boron in biological systems // J Trace Elem Med Biol. – 2018. – Vol. 45. – P. 156–162. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.10.008. Erratum in: J Trace Elem Med Biol. – 2019. – Vol. 55. – P. 215. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.04.001
70. Soriano-Ursúa M.A., Farfán-García E.D., Geninatti-Crich S. Turning Fear of Boron Toxicity into Boron-containing Drug Design // Curr Med Chem. – 2019. – Vol. 26, No. 26. – P. 5005–5018. DOI: 10.2174/0929867326666190327154954
71. Soriano-Ursúa M.A., Das B.C., Trujillo-Ferrara J.G. Boron-containing compounds: chemico-biological properties and expanding medicinal potential in prevention, diagnosis and therapy // Expert Opin Ther Pat. – 2014. – Vol. 24, No. 5. – P. 485–500. DOI: 10.1517/13543776.2014.881472
72. Scorei R. Is boron a prebiotic element? A mini-review of the essentiality of boron for the appearance of life on earth // Orig Life Evol Biosph. – 2012. – Vol. 42, No. 1. – P. 3–17. DOI: 10.1007/s11084-012-9269-2
73. Song S., Gao P., Sun L., Kang D., Kongsted J., Poongavanam V., Zhan P., Liu X. Recent developments in the medicinal chemistry of single boron atom-containing compounds // Acta Pharm Sin B. – 2021. – Vol. 11, No. 10. – P. 3035–3059. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.01.010
74. Maslah H., Skarbek C., Pethe S., Labruère R. Anticancer boron-containing prodrugs responsive to oxidative stress from the tumor microenvironment // Eur J Med Chem. – 2020. – Vol. 207. – P. 112670. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112670
75. Baker S.J., Ding C.Z., Akama T., Zhang Y.K., Hernandez V., Xia Y. Therapeutic potential of boron-containing compounds // Future Med Chem. – 2009. – Vol. 1, No. 7. – P. 1275–1288. DOI: 10.4155/fmc.09.71
76. Nunes A.T., Annunziata C.M. Proteasome inhibitors: structure and function // Semin Oncol. – 2017. – Vol. 44, No. 6. – P. 377–380. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.01.004
77. Soriano-Ursúa M.A., Mancilla-Percino T., Correa-Basurto J., Querejeta E., Trujillo-Ferrara J.G. Give boron a chance: boron containing compounds reach ionotropic and metabotropic transmembrane receptors // Mini Rev Med Chem. – 2011. – Vol. 11, No. 12. – P. 1031–1038. DOI: 10.2174/138955711797247743
78. Hunter P. Not boring at all. Boron is the new carbon in the quest for novel drug candidates // EMBO Rep. – 2009. – Vol. 10, No. 2. – P. 125–128. DOI: 10.1038/embor.2009.2
79. Das B.C., Nandwana N.K., Das S., Nandwana V., Shareef M.A., Das Y., Saito M., Weiss L.M., Almaguel F., Hosmane N.S., Evans T. Boron Chemicals in Drug Discovery and Development: Synthesis and Medicinal Perspective // Molecules. – 2022. – Vol. 27, No. 9. – P. 2615. DOI: 10.3390/molecules27092615
80. Ri C.C., Mf C., D R.V., T P.C., F T.C., Ir S., A A.G., Ma S.U. Boron-Containing Compounds for Prevention, Diagnosis, and Treatment of Human Metabolic Disorders // Biol Trace Elem Res. – 2023. – Vol. 201, No. 5. – P. 2222–2239. DOI: 10.1007/s12011-022-03346-9
81. Goldbach H.E., Wimmer M.A. Boron in plants and animals: Is there a role beyond cell-wall structure? // Journal of Plant Nutrition and Soil Science. – 2007. – Vol. 170, No. 1. – P. 39–48. DOI: 10.1002/jpln.200625161
82. Tanaka M., Fujiwara T. Physiological roles and transport mechanisms of boron: perspectives from plants // Pflugers Arch. – 2008. – Vol. 456, No. 4. – P. 671–617. DOI: 10.1007/s00424-007-0370-8
83. Kohorn B.D., Kohorn S.L., Todorova T., Baptiste G., Stansky K., McCullough M. A dominant allele of Arabidopsis pectin-binding wall-associated kinase induces a stress response suppressed by MPK6 but not MPK3 mutations // Mol Plant. – 2012. – Vol. 5, No. 4. – P. 841–851. DOI: 10.1093/mp/ssr096
84. Matoh T., Ishigaki K., Mizutani M., Matsunaga W., Takabe K. Boron Nutrition of Cultured Tobacco BY-2 Cells: I. Requirement for and Intracellular Localization of Boron and Selection of Cells that Tolerate Low Levels of Boron // Plant Cell Physiology. – 1992. – Vol. 33, No. 8. – P. 1135–1141. DOI: 10.1093/oxfordjournals.pcp.a078365
85. Hu H., Brown P.H. Localization of Boron in Cell Walls of Squash and Tobacco and Its Association with Pectin (Evidence for a Structural Role of Boron in the Cell Wall) // Plant Physiol. – 1994. – Vol. 105, No. 2. – P. 681–689. DOI: 10.1104/pp.105.2.681
86. Hu H., Brown P.H., Labavitch J.M. Species variability in boron requirement is correlated with cell wall pectin // Journal of Experimental Botany. – 1996. – Vol. 47, No. 2. – P. 227–232. DOI: 10.1093/jxb/47.2.227
87. Sentürk N.B., Kasapoglu B., Sahin E., Ozcan O., Ozansoy M., Ozansoy M.B., Siyah P., Sezerman U., Sahin F. The Potential Role of Boron in the Modulation of Gut Microbiota Composition: An In Vivo Pilot Study // Pharmaceuticals. – 2024. – Vol. 17, No. 10. – P. 1334. DOI: 10.3390/ph17101334
88. Rondanelli M., Faliva M.A., Peroni G., Infantino V., Gasparri C., Iannello G., Perna S., Riva A., Petrangolini G., Tartara A. Pivotal role of boron supplementation on bone health: A narrative review // J Trace Elem Med Biol. – 2020. – Vol. 62. – P. 126577. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126577
89. Vanderpool R.A., Hoff D., Johnson P.E. Use of inductively coupled plasma-mass spectrometry in boron-10 stable isotope experiments with plants, rats, and humans // Environ Health Perspect. – 1994. – Vol. 102, Suppl 7 (Suppl 7). – P. 13–20. DOI: 10.1289/ehp.94102s713
90. Nielsen F.H. Update on human health effects of boron // J Trace Elem Med Biol. – 2014. – Vol. 28, No. 4. – P. 383–387. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.06.023
91. Dinca L., Scorei I.R. Boron in Human Nutrition and its Regulations Use // Journal of Nutritional Therapeutics. – 2013. – Vol. 2, No. 1. – P. 22–29. DOI: 10.6000/1929-5634.2013.02.01.3
92. Levêque D., Carvalho M.C., Maloisel F. Review. Clinical pharmacokinetics of bortezomib // In Vivo. – 2007. – Vol. 21, No. 2. – P. 273–278.
93. Murray F.J. A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans // Biol Trace Elem Res. – 1998. – Vol. 66, No. 1–3. – P. 331–341. DOI: 10.1007/BF02783146

94. Ciofani G. Potential applications of boron nitride nanotubes as drug delivery systems // Expert Opin Drug Deliv. – 2010. – Vol. 7, No. 8. – P. 889–893. DOI: 10.1517/17425247.2010.499897

95. Ocampo-Néstor A.L., Trujillo-Ferrara J.G., Abad-García A., Reyes-López C., Geninatti-Crich S., Soriano-Ursúa M.A. Boron's journey: advances in the study and application of pharmacokinetics // Expert Opin Ther Pat. – 2017. – Vol. 27, No. 2. – P. 203–215. DOI: 10.1080/13543776.2017.1252750

96. Samman S., Naghii M.R., Lyons Wall P.M., Verus A.P. The nutritional and metabolic effects of boron in humans and animals // Biol Trace Elem Res. – 1998. – Vol. 66, No. 1–3. – P. 227–235. DOI: 10.1007/BF02783140

97. Ku W.W., Chapin R.E., Moseman R.F., Brink R.E., Pierce K.D., Adams K.Y. Tissue disposition of boron in male Fischer rats // Toxicol Appl Pharmacol. – 1991. – Vol. 111, No. 1. – P. 145–151. DOI: 10.1016/0041-008x(91)90143-3

98. WHO (World Health Organization), 2009. Boron in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 28 p.

99. Erkeç Ö.E., Huyut Z., Yunusoğlu O., Eren B. Effects of Ghrelin on Brain and Serum Inflammatory Parameters in PTZ-Kindling Model in Rats // Neurochem J. – 2025. – Vol. 19. – P. 74–80. DOI: 10.1134/S1819712425700096

100. Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective // Biochem Pharmacol. – 2020. – Vol. 180. – P. 114147. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114147

101. Davis A., Robson J. The dangers of NSAIDs: look both ways // Br J Gen Pract. – 2016. – Vol. 66, No. 645. – P. 172–173. DOI: 10.3399/bjgp16X684433

102. Cao J., Jiang L., Zhang X., Yao X., Geng C., Xue X., Zhong L. Boric acid inhibits LPS-induced TNF-alpha formation through a thiol-dependent mechanism in THP-1 cells // J Trace Elem Med Biol. – 2008. – Vol. 22, No. 3. – P. 189–195. DOI: 10.1016/j.jtemb.2008.03.005

103. Zhang X., Wang G., Chen S. Boric Acid Alleviates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mice // Biol Trace Elem Res. – 2025. – Vol. 203, No. 3. – P. 1494–1501. DOI: 10.1007/s12011-024-04240-2

104. Bozkurt S.B., Hakki S.S., Nielsen F.H. Boric acid alleviates periodontal inflammation induced by IL-1β in human gingival fibroblasts // J Trace Elem Med Biol. – 2024. – Vol. 84. – P. 127466. DOI: 10.1016/j.jtemb.2024.127466

105. Başeğmez M., Doğan M.F. Effects of boric acid on oxidant-antioxidant, proinflammatory cytokine levels, and biochemical parameters in aged rats // Pam Med J. – 2024. – Vol. 17, No. 2. – P. 369–379. DOI: 10.31362/patd.1438593

106. Gündoğdu A.Ç., Özbayer C., Kar F. Boric Acid Alleviates Gastric Ulcer by Regulating Oxidative Stress and Inflammation-Related Multiple Signaling Pathways // Biol Trace Elem Res. – 2024. – Vol. 202, No. 5. – P. 2124–2132. DOI: 10.1007/s12011-023-03817-7

107. Wu J.Y., Lay C.H., Chen C.C., Wu S.Y., Zhou D., Abdula P.M. Textile wastewater bioremediation using immobilized Chlorella sp. Wu-G23 with continuous culture // Clean Techn Environ Policy. – 2021. – Vol. 23. – P. 153–161. DOI: 10.1007/s10098-020-01847-6

108. Yamada K.E., Eckhert C.D. Boric Acid Activation of eIF2α and Nrf2 Is PERK Dependent: a Mechanism that Explains How Boron Prevents DNA Damage and Enhances Antioxidant Status // Biol Trace Elem Res. – 2019. – Vol. 188, No. 1. – P. 2–10. DOI: 10.1007/s12011-018-1498-4

109. Ince S., Keles H., Erdogan M., Hazman O., Kucukkurt I. Protective effect of boric acid against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice // Drug Chem Toxicol. – 2012. – Vol. 35, No. 3. – P. 285–292. DOI: 10.3109/01480545.2011.607825

110. Chen S., Fan H., Pei Y., Zhang K., Zhang F., Hu Q., Jin E., Li S. MAPK Signaling Pathway Plays Different Regulatory Roles in the Effects of Boric Acid on Proliferation, Apoptosis, and Immune Function of Splenic Lymphocytes in Rats // Biol Trace Elem Res. – 2024. – Vol. 202, No. 6. – P. 2688–2701. DOI: 10.1007/s12011-023-03862-2

111. Karabağ F., İnce S., Demirel H.H. Boric acid is associated with the suppression of apoptosis and endoplasmic reticulum stress in rat model of paracetamol – induced hepatotoxicity // Journal of Taibah University for Science. – 2023. – Vol. 17, No. 1. – P. 2250565. DOI: 10.1080/16583655.2023.2250565

112. Sevimli M., Bayram D., Özgöçmen M., Armağan I., Semerci Sevimli T. Boric acid suppresses cell proliferation by TNF signaling pathway mediated apoptosis in SW-480 human colon cancer line // J Trace Elem Med Biol. – 2022. – Vol. 71. – P. 126958. DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.126958

113. Gundogdu K., Gundogdu G., Demirkaya Miloglu F., Demirci T., Tascı S.Y., Abd El-Aty A.M. Anti-Inflammatory Effects of Boric Acid in Treating Knee Osteoarthritis: Biochemical and Histopathological Evaluation in Rat Model // Biol Trace Elem Res. – 2024. – Vol. 202, No. 6. – P. 2744–2754. DOI: 10.1007/s12011-023-03872-0

114. Tekeli H., Ekren Asıcı G.S., Bildik A. Anti-inflammatory effect of boric acid on cytokines in ovariectomy-induced rats // Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). – 2022. – Vol. 67, No. 4. – P. 313–320. DOI: 10.14715/cmb/2021.67.4.35

115. Quintero-Rincón P., Caballero-Gallardo K., Olivero-Verbel J. Natural anticancer agents: prospection of medicinal and aromatic plants in modern chemoprevention and chemotherapy // Nat Prod Bioprospect. – 2025. – Vol. 15, No. 1. – P. 25. DOI: 10.1007/s13659-025-00511-0

116. Shahzadi A., Sonmez I., Allahverdiyev O., Onal B., Kandaz C. Cardiac Troponin-I, No. cTnI) a Biomarker of Cardiac Injuries Induced by Doxorubicin Alone and in Combination with Ciprofloxacin, Following Acute and Chronic Dose Protocol in Sprague Dawley Rats // Int J Pharmacol. – 2014. – Vol. 10, No. 5. – P. 258–266. DOI: 10.3923/ijp.2014.258.266

117. Kahraman E., Göker E. Boric acid exert anti-cancer effect in poorly differentiated hepatocellular carcinoma cells via inhibition of AKT signaling pathway // J Trace Elem Med Biol. – 2022. – Vol. 73. – P. 127043. DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.127043

118. Cabus U., Secme M., Kabukcu C., Cil N., Dodurga Y., Mete G., Fenkci I.V. Boric acid as a promising agent in the treatment of ovarian cancer: Molecular mechanisms // Gene. – 2021. – Vol. 796–797. – P. 145799. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145799

119. Çakır Gündoğdu A., Arı N.S., Höbel A., Şenol G., Eldiven Ö., Kar F. Boric Acid Exhibits Anticancer Properties in Human Endometrial Cancer Ishikawa Cells // Cureus. – 2023. – Vol. 15, No. 8. – P. e44277. DOI: 10.7759/cureus.44277

120. Bayram D., Özgöçmen M., Çelik D.A., Sarman E.,

Sevimli M. Does Boric Acid Inhibit Cell Proliferation on MCF-7 and MDA-MB-231 Cells in Monolayer and Spheroid Cultures by Using Apoptosis Pathways? // Biol Trace Elem Res. – 2024. – Vol. 202, No. 5. – P. 2008–2021. DOI: 10.1007/s12011-023-03810-0

121. Aydin H.E., Gunduz M.K., Kizmazoglu C., Kandemir T., Arslantas A. Cytotoxic Effect of Boron Application on Glioblastoma Cells // Turk Neurosurg. – 2021. – Vol. 31, No. 2. – P. 206–210. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.30316-20.1

122. Lin S.Y., Lin C.J., Liao J.., Peir J.J., Chen W.L., Chi C.W., Lin Y.C., Liu Y.M., Chou F.I. Therapeutic efficacy for hepatocellular carcinoma by boric acid-mediated boron neutron capture therapy in a rat model // Anticancer Res. – 2013. – Vol. 33, No. 11. – P. 4799–4809.

123. Turkez H., Arslan M.E., Tatar A., Mardinoglu A. Promising potential of boron compounds against Glioblastoma: In Vitro antioxidant, anti-inflammatory and anticancer studies // Neurochem Int. – 2021. – Vol. 149. – P. 105137. DOI: 10.1016/j.neuint.2021.105137

124. Scorei R., Ciubar R., Ciofrangeanu C.M., Mitran V., Cimpean A., Iordachescu D. Comparative effects of boric acid and calcium fructoborate on breast cancer cells // Biol Trace Elem Res. – 2008. – Vol. 122, No. 3. – P. 197–205. DOI: 10.1007/s12011-007-8081-8

125. Sevimli T.S., Ghorbani A., Gakhiyeva F., Cevizlidere B.D., Sevimli M. Boric Acid Alters the Expression of DNA Double Break Repair Genes in MCF-7-Derived Breast Cancer Stem Cells // Biol Trace Elem Res. – 2024. – Vol. 202, No. 9. – P. 3980–3987. DOI: 10.1007/s12011-023-03987-4

126. Sezekler I., Ersoz M., Turan M.A., Coskun Z.M. Investigation of the biochemical and apoptotic changes in breast cancer cells treated with leaf extract from tea (*Camellia sinensis* L.) grown with added boric acid // Pak J Pharm Sci. – 2020. – Vol. 33, No. 5. – P. 1927–1932.

127. Aladağ T., Firat F. Comparative effects of boric acid and resveratrol on mcf-7 breast cancer cells metastatic behavior // International Journal of Research – Granthaalayah. – 2022. – Vol. 10, No. 1. – P. 34–46. DOI: 10.29121/granthaalayah.v10.i1.2022.4460

128. Hacioglu C., Kar F., Kacar S., Sahinturk V., Kanbak G. High Concentrations of Boric Acid Trigger Concentration-Dependent Oxidative Stress, Apoptotic Pathways and Morphological Alterations in DU-145 Human Prostate Cancer Cell Line // Biol Trace Elem Res. – 2020. – Vol. 193, No. 2. – P. 400–409. DOI: 10.1007/s12011-019-01739-x

129. Morana O., Wood W., Gregory C.D. The Apoptosis Paradox in Cancer // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23, No. 3. – P. 1328. DOI: 10.3390/ijms23031328

130. Hilal B., Eldem A., Oz T., Pehlivan M., Pirim I. Boric Acid Affects Cell Proliferation, Apoptosis, and Oxidative Stress in ALL Cells // Biol Trace Elem Res. – 2024. – Vol. 202, No. 8. – P. 3614–3622. DOI: 10.1007/s12011-023-03958-9

131. Cengiz M., Cetik Yildiz S., Demir C., Şahin İK., Teksoy Ö., Ayhanci A. Hepato-preventive and anti-apoptotic role of boric acid against liver injury induced by cyclophosphamide // J Trace Elem Med Biol. – 2019. – Vol. 53. – P. 1–7. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.01.013

132. Leśnikowski Z.J. Recent developments with boron as a platform for novel drug design // Expert Opin Drug Discov. – 2016. – Vol. 11, No. 6. – P. 569–578. DOI: 10.1080/17460441.2016.1174687

133. Ali F., S Hosmane N., Zhu Y. Boron Chemistry for Medical Applications // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25, No. 4. – P. 828. DOI: 10.3390/molecules25040828

134. Malouff T.D., Seneviratne D.S., Ebner D.K., Stross W.C., Waddle M.R., Trifiletti D.M., Krishnan S. Boron Neutron Capture Therapy: A Review of Clinical Applications // Front Oncol. – 2021. – Vol. 11. – P. 601820. DOI: 10.3389/fonc.2021.601820

135. Nedunchezhian K., Aswath N., Thiruppathy M., Thirugnanamurthy S. Boron Neutron Capture Therapy – A Literature Review // J Clin Diagn Res. – 2016. – Vol. 10, No. 12. – P. ZE01–ZE04. DOI: 10.7860/JCDR/2016/19890.9024

136. Barth R.F., Soloway A.H., Fairchild R.G., Brugger R.M. Boron neutron capture therapy for cancer. Realities and prospects // Cancer. – 1992. – Vol. 70, No. 12. – P. 2995–3007. DOI: 10.1002/1097-0142(19921215)70:12<2995::aid-cncr2820701243>3.0.co;2-#

137. Sauerwein W.A.G., Sancey L., Hey-Hawkins E., Kellert M., Panza L., Imperio D., Balcerzyk M., Rizzo G., Scalco E., Herrmann K., Mauri P., De Palma A., Wittig A. Theranostics in Boron Neutron Capture Therapy // Life (Basel). – 2021. – Vol. 11, No. 4. – P. 330. DOI: 10.3390/life11040330

138. Barth R.F., Zhang Z., Liu T. A realistic appraisal of boron neutron capture therapy as a cancer treatment modality // Cancer Commun (Lond). – 2018. – Vol. 38, No. 1. – P. 36. DOI: 10.1186/s40880-018-0280-5

139. Miyatake S.I., Kawabata S., Hiramatsu R., Kuroiwa T., Suzuki M., Ono K. Boron Neutron Capture Therapy of Malignant Gliomas // Prog Neurol Surg. – 2018. – Vol. 32. – P. 48–56. DOI: 10.1159/000469679

140. Yanagie H., Higashi S., Seguchi K., Ikushima I., Fujihara M., Nonaka Y., Oyama K., Maruyama S., Hatae R., Suzuki M., Masunaga S., Kinashi T., Sakurai Y., Tanaka H., Kondo N., Narabayashi M., Kajiyama T., Maruhashi A., Ono K., Nakajima J., Ono M., Takahashi H., Eriguchi M. Pilot clinical study of boron neutron capture therapy for recurrent hepatic cancer involving the intra-arterial injection of a (10)BSH-containing WOW emulsion // Appl Radiat Isot. – 2014. – Vol. 88. – P. 32–37. DOI: 10.1016/j.apradiso.2014.01.014

141. Koivunoro H., Kankaanranta L., Seppälä T., Haapaniemi A., Mäkitie A., Joensuu H. Boron neutron capture therapy for locally recurrent head and neck squamous cell carcinoma: An analysis of dose response and survival // Radiother Oncol. – 2019. – Vol. 137. – P. 153–158. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.04.033

142. Cammarata F.P., Torrisi F., Vicario N., Bravatà V., Stefano A., Salvatorelli L., D'Aprile S., Giustetto P., Forte G.I., Minafra L., Calvaruso M., Richiusa S., Cirrone G.A.P., Petringa G., Broggi G., Cosentino S., Scopelliti F., Magro G., Porro D., Libra M., Ippolito M., Russo G., Parenti R., Cuttone G. Proton boron capture therapy (PBCT) induces cell death and mitophagy in a heterotopic glioblastoma model // Commun Biol. – 2023. – Vol. 6, No. 1. – P. 388. DOI: 10.1038/s42003-023-04770-w

143. Cirrone G.A.P., Manti L., Margarone D., Petringa G., Giuffrida L., Minopoli A., Picciotto A., Russo G., Cammarata F., Pisciotta P., Perozziello F.M., Romano F., Marchese V., Milluzzo G., Scuderi V., Cuttone G., Korn G. First experimental proof of Proton Boron Capture Therapy (PBCT) to enhance protontherapy effectiveness // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8, No. 1. – P. 1141. DOI: 10.1038/s41598-018-19258-5

144. Tran N.H., Shtam T., Marchenko Y.Y., Konevega A.L., Lebedev D. Current State and Prospectives for Proton

Boron Capture Therapy // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, No. 6. – P. 1727. DOI: 10.3390/biomedicines11061727

145. Bláha P., Feoli C., Agosteo S., Calvaruso M., Cammarata F.P., Catalano R., Ciocca M., Cirrone G.A.P., Conte V., Cuttone G., Facoetti A., Forte GI., Giuffrida L., Magro G., Margarone D., Minafra L., Petringa G., Pucci G., Ricciardi V., Rosa E., Russo G., Manti L. The Proton-Boron Reaction Increases the Radiobiological Effectiveness of Clinical Low- and High-Energy Proton Beams: Novel Experimental Evidence and Perspectives // Front Oncol. – 2021. – Vol. 11. – P. 682647. DOI: 10.3389/fonc.2021.682647
146. Ricciardi V., Bláha P., Buompane R., Crescente G., Cuttone G., Gialanella L., Michaličková K., Pacifico S., Porzio G., Manti L. A New Low-Energy Proton Irradiation Facility to Unveil the Mechanistic Basis of the Proton-Boron Capture Therapy Approach // Applied Sciences. – 2021. – Vol. 11, No. 24. – P. 11986. DOI: 10.3390/app112411986
147. Jelínek Michaelidesová A., Kundrát P., Zahradníček O., Danilová I., Pachnerová Brabcová K., Vachelová J., Vilimovský J., David M., Vondráček V., Davídková M. First independent validation of the proton-boron capture therapy concept // Sci Rep. – 2024. – Vol. 14, No. 1. – P. 19264. DOI: 10.1038/s41598-024-69370-y
148. Samoilov A.V., Ivakin V.A., Rumyantseva T.A., Galanin N.E. Synthesis and Photophysical Properties of a Binuclear Symmetrical Analog of BODIPY with Unconjugated Fluorophores // Russ J Gen Chem. – 2024. – Vol. 94. – P. 2824–2832. DOI: 10.1134/S1070363224110021
149. Spector V., Abramchuk D.S., Bykusov V.V., Zharova A.O., Egorova E.S., Voskresenskaya A.S., Olovyanishnikov A.R., Kuzmichev I.A., Bubley A.A., Antipin R.L., Beloglazkina E.K., Krasnovskaya O.O. BODIPY: synthesis, modification, and applications in sensing and biomedicine // Russ Chem Rev. – 2024. – Vol. 93, No. 10. – P. RCR5136. DOI: 10.59761/RCR5136
150. Aleksakhina E.L., Ivanova A.S., Pakhrova O.A., Tomilova I.K., Usoltsev S.D., Marfin Yu.S. BODIPY Fluorophores for Evaluating Coagulation Hemostasis Kinetics in Physiological and Pathological States // Russ J Gen Chem. – 2024. – Vol. 94. – P. 1855–1860. DOI: 10.1134/S1070363224070296
151. Franke J.M., Raliski B.K., Boggess S.C., Natesan D.V., Koretsky E.T., Zhang P., Kulkarni R.U., Deal P.E., Miller E.W. BODIPY Fluorophores for Membrane Potential Imaging // J Am Chem Soc. – 2019. – Vol. 141, No. 32. – P. 12824–12831. DOI: 10.1021/jacs.9b05912
152. Antina E., Bumagina N., Marfin Y., Guseva G., Nikitina L., Sbytov D., Telegin F. BODIPY Conjugates as Functional Compounds for Medical Diagnostics and Treatment // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, No. 4. – P. 1396. DOI: 10.3390/molecules27041396
153. Loudet A., Burgess K. BODIPY dyes and their derivatives: syntheses and spectroscopic properties // Chem Rev. – 2007. – Vol. 107, No. 11. – P. 4891–4932. DOI: 10.1021/cr078381n
154. Jang Y., Kim T.I., Kim H., Choi Y., Kim Y. Photoactivatable BODIPY Platform: Light-Triggered Anticancer Drug Release and Fluorescence Monitoring // ACS Appl Bio Mater. – 2019. – Vol. 2, No. 6. – P. 2567–2572. DOI: 10.1021/acsabm.9b00259
155. Wang R., Dong K., Xu G., Shi B., Zhu T., Shi P., Guo Z., Zhu W.H., Zhao C. Activatable near-infrared emission-guided on-demand administration of photodynamic anticancer therapy with a theranostic nanoprobe // Chem Sci. – 2019. – Vol. 10, No. 9. – P. 2785–2790. DOI: 10.1039/c8sc04854a
156. Mao Z., Kim J.H., Lee J., Xiong H., Zhang F., Kim J.S. Engineering of BODIPY-based theranostics for cancer therapy // Coordination Chemistry Reviews. – 2023. – Vol. 476. – P. 214908. DOI: 10.1016/j.ccr.2022.214908
157. Zhang J.B., Tong J., Sun D.Y., Fu J.T., Li D.J., Wang P. Targeting ferroptosis in cardio-metabolic-diseases: Mechanisms and therapeutic prospects // Med Res Rev. – 2023. – Vol. 43, No. 3. – P. 683–712. DOI: 10.1002/med.21934
158. Saraev D.D., Pratt D.A. Reactions of lipid hydroperoxides and how they may contribute to ferroptosis sensitivity // Curr Opin Chem Biol. – 2024. – Vol. 81. – P. 102478. DOI: 10.1016/j.cbpa.2024.102478
159. Jiang X., Stockwell B.R., Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease // Nat Rev Mol Cell Biol. – 2021. – Vol. 22, No. 4. – P. 266–282. DOI: 10.1038/s41580-020-00324-8
160. Feng S., Tang D., Wang Y., Li X., Bao H., Tang C., Dong X., Li X., Yang Q., Yan Y., Yin Z., Shang T., Zheng K., Huang X., Wei Z., Wang K., Qi S. The mechanism of ferroptosis and its related diseases // Mol Biomed. – 2023. – Vol. 4, No. 1. – P. 33. DOI: 10.1186/s43556-023-00142-2
161. Maru D., Hothi A., Bagariya C., Kumar A. Targeting Ferroptosis Pathways: A Novel Strategy for Cancer Therapy // Curr Cancer Drug Targets. – 2022. – Vol. 22, No. 3. – P. 234–244. DOI: 10.2174/1568009622666220211122745
162. Qi X., Wan Z., Jiang B., Ouyang Y., Feng W., Zhu H., Tan Y., He R., Xie L., Li Y. Inducing ferroptosis has the potential to overcome therapy resistance in breast cancer // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 1038225. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1038225
163. Kar F., Hacioğlu C., Kaçar S. The dual role of boron in vitro neurotoxication of glioblastoma cells via SEMA3F/NRP2 and ferroptosis signaling pathways // Environ Toxicol. – 2023. – Vol. 38, No. 1. – P. 70–77. DOI: 10.1002/tox.23662
164. Li X., Wang X., Zhang J., Hanagata N., Wang X., Weng Q., Ito A., Bando Y., Golberg D. Hollow boron nitride nanospheres as boron reservoir for prostate cancer treatment // Nat Commun. – 2017. – Vol. 8. – P. 13936. DOI: 10.1038/ncomms13936
165. Corti A., Dominici S., Piaggi S., Pompella A. Enhancement of ferroptosis by boric acid and its potential use as chemosensitizer in anticancer chemotherapy // Biofactors. – 2023. – Vol. 49, No. 2. – P. 405–414. DOI: 10.1002/biof.1919
166. Hammond Quarcoo F., Appiah Kusi G., Fouemina C.N.J. Nanoparticle-induced Ferroptosis for Cancer Therapy // International Journal of Biological, Physical and Chemical Studies. – 2022. – Vol. 4, No. 2. – P. 30–42. DOI: 10.32996/ijbpcs.2022.4.2.4
167. Arfin S., Jha N.K., Jha S.K., Kesari K.K., Ruokolainen J., Roychoudhury S., Rathi B., Kumar D. Oxidative Stress in Cancer Cell Metabolism // Antioxidants (Basel). – 2021. – Vol. 10, No. 5. – P. 642. DOI: 10.3390/antiox10050642
168. Hunt C.D., Idso J.P. Dietary boron as a physiological regulator of the normal inflammatory response: A review and current research progress // J Trace Elem Exp Med. – 1999. – Vol. 12. – P. 221–233. DOI: 10.1002/(SICI)1520-670X(1999)12:3<221::AID-JTRA6>3.0.CO;2-X
169. Paties Montagner G., Dominici S., Piaggi S., Pompella A.,

Corti A. Redox Mechanisms Underlying the Cytostatic Effects of Boric Acid on Cancer Cells—An Issue Still Open // Antioxidants. – 2023. – Vol. 12, No. 6. – P. 1302. DOI: 10.3390/antiox12061302

170. Ke K., Li L., Lu C., Zhu Q., Wang Y., Mou Y., Wang H., Jin W. The crosstalk effect between ferrous and other ions metabolism in ferroptosis for therapy of cancer // Front Oncol. – 2022. – Vol. 12. – P. 916082. DOI: 10.3389/fonc.2022.916082

171. Forman H.J., Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy // Nat Rev Drug Discov. – 2021. – Vol. 20, No. 9. – P. 689–709. DOI: 10.1038/s41573-021-00233-1. Erratum in: Nat Rev Drug Discov. – 2021. – Vol. 20, No. 8. – P. 652. DOI: 10.1038/s41573-021-00267-5

172. Ageeva N.M., Markosov V.A., Muzychenko G.F., Bessonov V.V., Khanferyan R.A. Antioxidant and antiradical properties of red grape wines // Problems of Nutrition. – 2015. – Vol. 84, No. 2. – P. 63–67. EDN: XCEXGB

173. Liu Z., Ren Z., Zhang J., Chuang C.C., Kandaswamy E., Zhou T., Zuo L. Role of ROS and Nutritional Antioxidants in Human Diseases // Front Physiol. – 2018. – Vol. 9. – P. 477. DOI: 10.3389/fphys.2018.00477

174. Yunusoğlu O., Ayaz İ., Dovankaya E.H. Pharmacological, medicinal and biological properties of flavonoids: A comprehensive review // Journal of Research in Pharmacy. – 2025. – Vol. 29, No. 2. – P. 561–584. DOI: 10.12991/jrespharm.1661054

175. Misrani A., Tabassum S., Yang L. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease // Front Aging Neurosci. – 2021. – Vol. 13. – P. 617588. DOI: 10.3389/fnagi.2021.617588

176. Riaz M., Yan L., Wu X., Hussain S., Aziz O., Wang Y., Imran M., Jiang C. Boron alleviates the aluminum toxicity in trifoliate orange by regulating antioxidant defense system and reducing root cell injury // J Environ Manage. – 2018. – Vol. 208. – P. 149–158. DOI: 10.1016/j.jenvman.2017.12.008

177. Jackson D.G., Cardwell L.A., Oussedik E., Feldman S.R. Utility of boron in dermatology // J Dermatolog Treat. – 2020. – Vol. 31, No. 1. – P. 2–12. DOI: 10.1080/09546634.2017.1363850

178. Turkez H., Yıldırım S., Sahin E., Arslan M.E., Emsen B., Tozlu O.O., Alak G., Ucar A., Tatar A., Hacimuftuoglu A., Keles M.S., Geyikoglu F., Atamanalp M., Saruhan F., Mardinoglu A. Boron Compounds Exhibit Protective Effects against Aluminum-Induced Neurotoxicity and Genotoxicity: In Vitro and In Vivo Study // Toxics. – 2022. – Vol. 10, No. 8. – P. 428. DOI: 10.3390/toxics10080428

179. Arslan-Acaroz D., Bayşu-Sozbilir N. Ameliorative effect of boric acid against formaldehyde-induced oxidative stress in A549 cell lines // Environ Sci Pollut Res Int. – 2020. – Vol. 27, No. 4. – P. 4067–4074. DOI: 10.1007/s11356-019-06986-y

180. Sogut I., Oglakci A., Kartkaya K., Ol K.K., Sogut M.S., Kanbak G., Inal M.E. Effect of boric acid on oxidative stress in rats with fetal alcohol syndrome // Exp Ther Med. – 2015. – Vol. 9, No. 3. – P. 1023–1027. DOI: 10.3892/etm.2014.2164

181. Gündüz M.K., Bolat M., Kaymak G., Berikten D., Köse D.A. Therapeutic Effects of Newly Synthesized Boron Compounds (BGM and BGD) on Hepatocellular Carcinoma // Biol Trace Elem Res. – 2022. – Vol. 200, No. 1. – P. 134–146. DOI: 10.1007/s12011-021-02647-9

182. Ince S., Kucukkurt I., Demirel H.H., Acaroz D.A., Akbel E., Cigerci I.H. Protective effects of boron on cyclophosphamide induced lipid peroxidation and genotoxicity in rats // Chemosphere. – 2014. – Vol. 108. – P. 197–204. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2014.01.038

183. Kucukkurt I., Ince S., Demirel H.H., Turkmen R., Akbel E., Celik Y. The Effects of Boron on Arsenic-Induced Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Male and Female Rats // J Biochem Mol Toxicol. – 2015. – Vol. 29, No. 12. – P. 564–571. DOI: 10.1002/jbt.21729

184. Kızılay Z., Erken H.A., Çetin N.K., Aktaş S., Abas B.İ., Yılmaz A. Boric acid reduces axonal and myelin damage in experimental sciatic nerve injury // Neural Regen Res. – 2016. – Vol. 11, No. 10. – P. 1660–1665. DOI: 10.4103/1673-5374.193247

185. Frei A., Verderosa A.D., Elliott A.G., Zuegg J., Blaskovich M.A.T. Metals to combat antimicrobial resistance // Nat Rev Chem. – 2023. – Vol. 7, No. 3. – P. 202–224. DOI: 10.1038/s41570-023-00463-4

186. Hu Z.X., Zhang J., Zhang T., Tian C.Y., An Q., Yi P., Yuan C.M., Zhang Z.K., Zhao L.H., Hao X.J. Aloperine-Type Alkaloids with Antiviral and Antifungal Activities from the Seeds of *Sophora alopecuroides* L. // J Agric Food Chem. – 2024. – Vol. 72, No. 14. – P. 8225–8236. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c00992

187. Sayin Z., Ucan U.S., Sakmanoglu A. Antibacterial and Antibiofilm Effects of Boron on Different Bacteria // Biol Trace Elem Res. – 2016. – Vol. 173, No. 1. – P. 241–246. DOI: 10.1007/s12011-016-0637-z

188. Celebı D., Celebı O., Aydin E., Baser S., Güler M.C., Yildirim S., Taghizadehghalehjoughi A. Boron Compound-Based Treatments Against Multidrug-Resistant Bacterial Infections in Lung Cancer In Vitro Model // Biol Trace Elem Res. – 2024. – Vol. 202, No. 1. – P. 145–160. DOI: 10.1007/s12011-023-03912-9

189. Uzun Yaylacı E. Antibacterial Effects of Boric Acid Against Aquatic Pathogens // Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences. – 2021. – Vol. 6, No. 2. – P. 240–244. DOI: 10.35229/jaes.881144

190. Hernandez-Patlan D., Solis-Cruz B., Latorre J.D., Maguey-Gonzalez J.A., Castellanos-Huerta I., Beyssac E., Garrait G., Vázquez-Durán A., López-Arellano R., Méndez-Albores A., Hargis B.M., Tellez-Isaias G. Evaluation of the Antimicrobial Activity of a Formulation Containing Ascorbic Acid and Eudragit FS 30D Microparticles for the Controlled Release of a Curcumin-Boric Acid Solid Dispersion in Turkey Poults Infected with *Salmonella enteritidis:* A Therapeutic Model // Int J Mol Sci. 2023;24(22):16186. DOI: 10.3390/ijms242216186

191. Brittingham A., Wilson W.A. The antimicrobial effect of boric acid on *Trichomonas vaginalis* // Sex Transm Dis. – 2014. – Vol. 41, No. 12. – P. 718–722. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000203

192. Trippier P.C., McGuigan C. Boronic acids in medicinal chemistry: anticancer, antibacterial and antiviral applications // Med Chem Commun. – 2010. – Vol. 1. – P. 183–198. DOI: 10.1039/C0MD00119H

193. Schelenz S. Management of candidiasis in the intensive care unit // J Antimicrob Chemother. – 2008. – Vol. 61 Suppl 1. – P. i31–4. DOI: 10.1093/jac/dkm430

194. Talapko J., Juzbašić M., Matijević T., Pustijanac E., Bekić S.,

Kotris I., Škrlec I. *Candida albicans*-The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection // J Fungi (Basel). – 2021. – Vol. 7, No. 2. – P. 79. DOI: 10.3390/jof7020079

195. Çelikezen FÇ., İ. Şahin H. Investigation of Antimicrobial and Antifungal Effects of Some Boron Compounds // Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi. – 2023. – Vol. 12, No. 3. – P. 591–595. DOI: 10.17798/bitlisfen.1197472

196. Van Slyke K.K., Michel V.P., Rein M.F. Treatment of vulvovaginal candidiasis with boric acid powder // Am J Obstet Gynecol. – 1981. – Vol. 141, No. 2. – P. 145–148. DOI: 10.1016/s0002-9378(16)32581-9

197. De Seta F., Schmidt M., Vu B., Essmann M., Larsen B. Antifungal mechanisms supporting boric acid therapy of Candida vaginitis // J Antimicrob Chemother. – 2009. – Vol. 63, No. 2. – P. 325–336. DOI: 10.1093/jac/dkn486

198. Pointer B.R., Boyer M.P., Schmidt M. Boric acid destabilizes the hyphal cytoskeleton and inhibits invasive growth of Candida albicans // Yeast. – 2015. – Vol. 32, No. 4. – P. 389–398. DOI: 10.1002/yea.3066

199. Larsen B., Petrovic M., De Seta F. Boric Acid and Commercial Organoboron Products as Inhibitors of Drug-Resistant Candida albicans // Mycopathologia. – 2018. – Vol. 183, No. 2. – P. 349–357. DOI: 10.1007/s11046-017-0209-6

200. Orak F., Nazik H., Yalcinkaya KT., Gundes A., Doganer A., Nazik S., Mulayim MK., Ozturk P. Antifungal efficacy of pure boron on yeast and mold isolates causing superficial mycosis // J Pak Med Assoc. – 2022. – Vol. 72, No. 7. – P. 1330–1334. DOI: 10.47391/JPMA.2219

201. Nemyatykh O.D., Maistrenko M.A., Demchenko D.D., Narkevich I.A., Okovityi S.V., Timchenko V.N. Principles of Rational COVID-19 Therapy in Pediatrics // J Clin Med. – 2023. – Vol. 12, No. 14. – P. 4731. DOI: 10.3390/jcm12144731

202. Stebbing J., Phelan A., Griffin I., Tucker C., Oechsle O., Smith D., Richardson P. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments // Lancet Infect Dis. – 2020. – Vol. 20, No. 4. – P. 400–402. DOI: 10.1016/S1473-3099, No. – 20)30132-8

203. Sarkar C., Mondal M., Torequl Islam M., Martorell M., Docea A.O., Maroyi A., Sharifi-Rad J., Calina D. Potential Therapeutic Options for COVID-19: Current Status, Challenges, and Future Perspectives. Front Pharmacol. – 2020. – Vol. 11. – P. 572870. DOI: 10.3389/fphar.2020.572870

204. Akbari N., Ostadrahimi A., Tutunchi H., Pourmoradian S., Farrin N., Najafipour F., Soleimanzadeh H., Kafil B., Mobasseri M. Possible therapeutic effects of boron citrate and oleoylethanolamide supplementation in patients with COVID-19: A pilot randomized, double-blind, clinical trial // J Trace Elem Med Biol. – 2022. – Vol. 71. – P. 126945. DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.126945

205. Wanninger S., Lorenz V., Subhanb A., Edelmann F.T. Metal complexes of curcumin – synthetic strategies, structures and medicinal applications // Chem Soc Rev. – 2015. – Vol. 44. – P. 4986–5002. DOI: 10.1039/C5CS00088B

206. Bellamy L.J., Spicer G.S., Strickland J.D.H. Compounds of curcumin and boric acid. Part III. Infra-red studies of rosocyanin and allied compounds // J Chem Soc. – 1952. – P. 4653–4656. DOI: 10.1039/JR9520004653

207. Sui Z., Salto R., Li J., Craik C., Ortiz de Montellano P.R. Inhibition of the HIV-1 and HIV-2 proteases by curcumin and curcumin boron complexes // Bioorg Med Chem. – 1993. – Vol. 1, No. 6. – P. 415–422. DOI: 10.1016/s0968-0896(00)82152-5

208. Scorei IR., Biţă A., Mogoşanu G.D. Letter to the Editor: Boron enhances the antiviral activity of the curcumin against SARS-CoV-2 // Rom J Morphol Embryol. – 2020. – Vol. 61, No. 3. – P. 967–970. DOI: 10.47162/RJME.61.3.39

209. Vega Valdez I.R., Santiago-Quintana J.M., Rosalez M., Farfan E., Soriano-Ursua M.A. Theoretical Evaluation of Bortezomib and Other Boron-Containing Compounds as Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease // ChemRxiv. – 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12047346.v1

210. Cetiner E., Sayin K., Tuzun B., Ataseven H. Could boron-containing compounds, No. BCCs) be effective against SARS-CoV-2 as anti-viral agent? // Bratisl Lek Listy. – 2021. – Vol. 122, No. 4. – P. 263–269. DOI: 10.4149/BLL_2021_044

211. Momčilović S., Cantacessi C., Arsić-Arsenijević V., Otranto D., Tasić-Otašević S. Rapid diagnosis of parasitic diseases: current scenario and future needs // Clin Microbiol Infect. – 2019. – Vol. 25, No. 3. – P. 290–309. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.028

212. Thorley N., Ross J. Intravaginal boric acid: is it an alternative therapeutic option for vaginal trichomoniasis? // Sex Transm Infect. – 2018. – Vol. 94, No. 8. – P. 574–577. DOI: 10.1136/sextrans-2017-053343

213. Ugwu D.I., Eze F.U., Ezeorah C.J., Rhyman L., Ramasami P., Tania G., Eze C.C., Uzoewulu C.P., Ogboo B.C., Okpareke O.C. Synthesis, structure, hirshfeld surface analysis, non-covalent interaction, and in silico studies of 4-hydroxy-1-[(4-nitrophenyl)sulphonyl]pyrrolidine-2-carboxyllic acid // Research Square. – 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2217367/v1

214. Mahmoud A., Zerhouni E. Neglected tropical diseases: moving beyond mass drug treatment to understanding the science. Health Aff (Millwood). – 2009. – Vol. 28, No. 6. – P. 1726–1733. DOI: 10.1377/hlthaff.28.6.1726

215. Croft S.L. Neglected diseases: progress in drug development // Curr Opin Investig Drugs. – 2007. – Vol. 8, No. 2. – P. 103–104.

216. Renslo A.R., McKerrow J.H. Drug discovery and development for neglected parasitic diseases // Nat Chem Biol. – 2006. – Vol. 2, No. 12. – P. 701–710. DOI: 10.1038/nchembio837

217. Jacobs R.T., Plattner J.J., Keenan M. Boron-based drugs as antiprotozoals // Curr Opin Infect Dis. – 2011. – Vol. 24, No. 6. – P. 586–592. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32834c630e

218. Lindenthal C., Weich N., Chia Y.S., Heussler V., Klinkert M.Q. The proteasome inhibitor MLN-273 blocks exoerythrocytic and erythrocytic development of Plasmodium parasites // Parasitology. – 2005. – Vol. 131, Pt 1. – P. 37–44. DOI: 10.1017/s003118200500747x

219. Reynolds J.M., El Bissati K., Brandenburg J., Günzl A., Mamoun C.B. Antimalarial activity of the anticancer and proteasome inhibitor bortezomib and its analog ZL3B // BMC Clin Pharmacol. – 2007. – Vol. 7. – P. 13. DOI: 10.1186/1472-6904-7-13

220. Sørensen T.I.A., Martinez A.R., Jørgensen T.S.H. Epidemiology of Obesity // Handb Exp Pharmacol. – 2022. – Vol. 274. – P. 3–27. DOI: 10.1007/164_2022_581

221. Yunusoglu O., Türkmen Ö., Berkoz M., Yıldırım M., Yalın S. In Vitro Anti-Obesity Effect of Aloe vera Extract Through Transcription Factors and LipolysisAssociated Genes // East J Med. – 2022. – Vol. 27, No. 4. – P. 519–528. DOI: 10.5505/ejm.2022.13285

222. Doğan A., Demirci S., Apdik H., Bayrak O.F., Gulluoglu S., Tuysuz E.C., Gusev O., Rizvanov A.A., Nikerel E., Şahin F. A new hope for obesity management: Boron inhibits adipogenesis in progenitor cells through the Wnt/β-catenin pathway // Metabolism. – 2017. – Vol. 69. – P. 130–142. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.021
223. Aysan E., Sahin F., Telci D., Yalvac M.E., Emre S.H., Karaca C., Muslumanoglu M. Body weight reducing effect of oral boric acid intake // Int J Med Sci. – 2011. – Vol. 8, No. 8. – P. 653–658. DOI: 10.7150/ijms.8.653
224. Farrin N., Rezazadeh L., Pourmoradian S., Attari V.E., Tutunchi H., Zarezadeh M., Najafipour F., Ostadrahimi A. Boron compound administration; A novel agent in weight management: A systematic review and meta-analysis of animal studies // J Trace Elem Med Biol. – 2022. – Vol. 72. – P. 126969. DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.126969
225. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P., Malanda B., Karuranga S., Unwin N., Colagiuri S., Guariguata L., Motala A.A., Ogurtsova K., Shaw J.E., Bright D., Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition // Diabetes Res Clin Pract. – 2019. – Vol. 157. – P. 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843
226. Weyer C., Bogardus C., Mott D.M., Pratley R.E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // J Clin Invest. – 1999. – Vol. 104, No. 6. – P. 787–794. DOI: 10.1172/JCI7231
227. Cakir S., Eren M., Senturk M., Sarica Z.S. The Effect of Boron on Some Biochemical Parameters in Experimental Diabetic Rats // Biol Trace Elem Res. – 2018. – Vol. 184, No. 1. – P. 165–172. DOI: 10.1007/s12011-017-1182-0
228. Çakir S. Effect of Boric Acid on Metabolic Peptides and Some Biochemical Parameters in Experimental Diabetic Rats // Biol Trace Elem Res. – 2024. – Vol. 202, No. 3. – P. 1001–1008. DOI: 10.1007/s12011-023-03910-x. Epub 2023 Oct 23. Erratum in: Biol Trace Elem Res. – 2024. – Vol. 202, No. 8. – P. 3868–3869. DOI: 10.1007/s12011-023-03944-1
229. Jin E., Li S., Ren M., Hu Q., Gu Y., Li K. Boron Affects Immune Function Through Modulation of Splenic T Lymphocyte Subsets, Cytokine Secretion, and Lymphocyte Proliferation and Apoptosis in Rats // Biol Trace Elem Res. – 2017. – Vol. 178, No. 2. – P. 261–275. DOI: 10.1007/s12011-017-0932-3
230. Romero-Aguilar K.S., Arciniega-Martínez I.M., Farfán-García E.D., Campos-Rodríguez R., Reséndiz-Albor A.A., Soriano-Ursúa M.A. Effects of boron-containing compounds on immune responses: review and patenting trends // Expert Opin Ther Pat. – 2019. – Vol. 29, No. 5. – P. 339–351. DOI: 10.1080/13543776.2019.1612368
231. DeFrancesco H., Dudley J., Coca A. Boron Chemistry: An Overview // ACS Symposium Series. – 2016. – Vol. 1236. – P. 1–25. DOI: 10.1021/bk-2016-1236.ch001
232. Abdelnour S.A., Abd El-Hack M.E., Swelum A.A., Perillo A., Losacco C. The vital roles of boron in animal health and production: A comprehensive review // J Trace Elem Med Biol. – 2018. – Vol. 50. – P. 296–304. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.07.018
233. Bhasker T.V., Gowda N.K., Mondal S., Krishnamoorthy P., Pal D.T., Mor A., Bhat S.K., Pattanaik A.K. Boron influences immune and antioxidant responses by modulating hepatic superoxide dismutase activity under calcium deficit abiotic stress in Wistar rats // J Trace Elem Med Biol. – 2016. – Vol. 36. – P. 73–79. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.04.007
234. Routray I., Ali S. Boron Induces Lymphocyte Proliferation and Modulates the Priming Effects of Lipopolysaccharide on Macrophages // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, No. 3. – P. e0150607. DOI: 10.1371/journal.pone.0150607
235. Asadi R., Raouf Sarshoori J., Ghorbani M., Mofid M. Evaluation of the Effect of Boron on Histopathological Changes of Atherosclerotic Plaque in Aortic Arch and Lipid Profiles in Hyperlipidemic New Zealand Male Rabbits // J Adv Med Biomed Res. – 2023. – Vol. 31, No. 145. – P. 197–203. DOI: 10.30699/jambs.31.145.197
236. Yang H.Y., Liu M.L., Luo P., Yao X.S., Zhou H. Network pharmacology provides a systematic approach to understanding the treatment of ischemic heart diseases with traditional Chinese medicine // Phytomedicine. – 2022. – Vol. 104. – P. 154268. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154268
237. Bittencourt M.S., Cerci R.J. Statin effects on atherosclerotic plaques: regression or healing? // BMC Med. – 2015. – Vol. 13. – P. 260. DOI: 10.1186/s12916-015-0499-9
238. Toledo-Ibelles P., Mas-Oliva J. Antioxidants in the Fight Against Atherosclerosis: Is This a Dead End? // Curr Atheroscler Rep. – 2018. – Vol. 20, No. 7. – P. 36. DOI: 10.1007/s11883-018-0737-7
239. Donoiu I., Militaru C., Obleagă O., Hunter J.M., Neamţu J., Biţă A., Scorei I.R., Rogoveanu O.C. Effects of boron-containing compounds on cardiovascular disease risk factors - A review // J Trace Elem Med Biol. – 2018. – Vol. 50. – P. 47–56. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.06.003
240. Coban F.K., Ince S., Kucukkurt I., Demirel H.H., Hazman O. Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats // Drug Chem Toxicol. – 2015. – Vol. 38, No. 4. – P. 391–399. DOI: 10.3109/01480545.2014.974109
241. Coban F.K., Liman R., Cigerci I.H., Ince S., Hazman OBozkurt M.F. The antioxidant effect of boron on oxidative stress and DNA damage in diabetic rats // J Fresenius Environ Bull. – 2015. – Vol. 24, No. 11. – P. 4059–4066.
242. Zafar H., Ali S. Boron inhibits the proliferating cell nuclear antigen index, molybdenum containing proteins and ameliorates oxidative stress in hepatocellular carcinoma // Arch Biochem Biophys. – 2013. – Vol. 529, No. 2. – P. 66–74. DOI: 10.1016/j.abb.2012.11.008
243. Sen C.K. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates // Adv Wound Care (New Rochelle). – 2021. – Vol. 10, No. 5. – P. 281–292. DOI: 10.1089/wound.2021.0026
244. Frykberg R.G., Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds // Adv Wound Care (New Rochelle). – 2015. – Vol. 4, No. 9. – P. 560–582. DOI: 10.1089/wound.2015.0635
245. Tang N., Zhang R., Zheng Y., Wang J., Khatib M., Jiang X., Zhou C., Omar R., Saliba W., Wu W., Yuan M., Cui D., Haick H. Highly Efficient Self-Healing Multifunctional Dressing with Antibacterial Activity for Sutureless Wound Closure and Infected Wound Monitoring // Adv Mater. – 2022. – Vol. 34, No. 3. – P. e2106842. DOI: 10.1002/adma.202106842
246. Şahin F., Pirouzpanah M.B., Farshbaf-Khalili A., Ayşan E., Doğan A., Demirci S., Ostadrahimi A., Mobasseri M. The

effect of the boron-based gel on the treatment of diabetic foot ulcers: A prospective, randomized controlled trial // J Trace Elem Med Biol. – 2023. – Vol. 79. – P. 127261. DOI: 10.1016/j.jtemb.2023.127261

247. Doğan A., Demirci S., Cağlayan AB., Kılıç E., Günal MY., Uslu U., Cumbul A., Sahin F. Sodium pentaborate pentahydrate and pluronic containing hydrogel increases cutaneous wound healing in vitro and in vivo // Biol Trace Elem Res. – 2014. – Vol. 162, No. 1-3. – P. 72–79. DOI: 10.1007/s12011-014-0104-7

248. Benderdour M., Van Bui T., Hess K., Dicko A., Belleville F., Dousset B. Effects of boron derivatives on extracellular matrix formation // J Trace Elem Med Biol. – 2000. – Vol. 14, No. 3. – P. 168–173. DOI: 10.1016/S0946-672X(00)80006-1

249. Roy N., Saha N., Kitano T., Saha P. Development and Characterization of Novel Medicated Hydrogels for Wound Dressing // Soft Materials. – 2010. – Vol. 8, No. 2. – P. 130–148. DOI: 10.1080/15394451003756282

250. Demirci S., Doğan A., Aydın S., Dülger E.Ç., Şahin F. Boron promotes streptozotocin-induced diabetic wound healing: roles in cell proliferation and migration, growth factor expression, and inflammation // Mol Cell Biochem. – 2016. – Vol. 417, No. 1-2. – P. 119–133. DOI: 10.1007/s11010-016-2719-9

251. Shimikore S.S., Pawar Gaurav B. A Randomized Controlled Trial to Compare Efficacy of Collagen Granule-Based Dressing versus Conventional Dressing in the Management of Diabetic Foot Ulcers // Archives of Medicine and Health Sciences. – 2018. – Vol. 6, No. 1. – P. 28–31. DOI: 10.4103/amhs.amhs_30_17

252. Kırbaş O.K., Bozkurt B.T., Taşlı P.N., Hayal T.B., Özkan İ., Bülbül B., Beyaz S., Şahin F. Effective Scarless Wound Healing Mediated by Erbium Borate Nanoparticles // Biol Trace Elem Res. – 2021. – Vol. 199, No. 9. – P. 3262–3271. DOI: 10.1007/s12011-020-02458-4

253. Kurtoğlu A.H., Karataş A. Current approaches to wound therapy: modern wound dressings // J Fac Pharm Ankara. – 2009. – Vol. 38, No. 3. – P. 211–232. DOI: 10.1501/Eczfak_0000000562

254. Chupakhin O.N., Khonina T.G., Kungurov N.V., Zilberberg N.V., Evstigneeva N.P., Kokhan M.M., Polishchuk A.I., Shadrina E.V., Larchenko E.Yu., Larionov L.P., Karabanalov M.S. Silicon–boron-containing glycerohydrogel having wound healing, regenerative, and antimicrobial activity // Russ Chem Bull. – 2017. – Vol. 66. – P. 558–563. DOI: 10.1007/s11172-017-1771-2

255. Nzietchueng R.M., Dousset B., Franck P., Benderdour M., Nabet P., Hess K. Mechanisms implicated in the effects of boron on wound healing // J Trace Elem Med Biol. – 2002. – Vol. 16, No. 4. – P. 239–244. DOI: 10.1016/S0946-672X(02)80051-7

256. Sedighi-Pirsaraei N., Tamimi A., Sadeghi Khamaneh F., Dadras-Jeddi S., Javaheri N. Boron in wound healing: a comprehensive investigation of its diverse mechanisms // Front Bioeng Biotechnol. – 2024. – Vol. 12. – P. 1475584. DOI: 10.3389/fbioe.2024.1475584

257. Behera S.S., Pramanik K., Nayak M.K. Recent Advancement in the Treatment of Cardiovascular Diseases: Conventional Therapy to Nanotechnology // Curr Pharm Des. – 2015. – Vol. 21, No. 30. – P. 4479–4497. DOI: 10.2174/1381612821666150817104635

258. Miljkovic D., Scorei R.I., Cimpoiaşu V.M., Scorei I.D. Calcium fructoborate: plant-based dietary boron for human nutrition // J Diet Suppl. – 2009. – Vol. 6, No. 3. – P. 211–226. DOI: 10.1080/19390210903070772

259. Shrivastava A.K., Singh H.V., Raizada A., Singh S.K. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease // Egypt Heart J. – 2015. – Vol. 94, No. 2. – P. 89–97. DOI: 10.1016/j.ehj.2014.11.005

260. Nielsen F.H. Historical and recent aspects of boron in human and animal health // J Boron. – 2017. – Vol. 2, No. 3. – P. 153–160.

261. Karimkhani H., Özkoç M., Shojaolsadati P., Uzuner K., Donmez D.B., Kanbak G. Protective Effect of Boric Acid and Omega-3 on Myocardial Infarction in an Experimental Rat Model // Biol Trace Elem Res. – 2021. – Vol. 199, No. 7. – P. 2612–2620. DOI: 10.1007/s12011-020-02360-z

262. Bouchareb R., Katz M., Saadallah N., Sassi Y., Ali S., Lebeche D. Boron improves cardiac contractility and fibrotic remodeling following myocardial infarction injury // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10, No. 1. – P. 17138. DOI: 10.1038/s41598-020-73864-w

263. Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P., Nartey Y.A., Pose E., Kamath P.S. Global burden of liver disease: 2023 update // J Hepatol. – 2023. – Vol. 79, No. 2. – P. 516–537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017

264. Berköz M., Aslan A., Yunusoğlu O., Krośniak M., Francik R. Hepatoprotective potentials of *Usnea longissima* Ach. and *Xanthoparmelia somloensis* (Gyelnik) Hale extracts in ethanol-induced liver injury // Drug Chem Toxicol. – 2025. – Vol. 48, No. 1. – P. 136–149. DOI: 10.1080/01480545.2024.2407867

265. Wang R., Kong J., Wang D., Lien L.L., Lien E.J. A survey of Chinese herbal ingredients with liver protection activities // Chin Med. – 2007. – Vol. 2. – P. 5. DOI: 10.1186/1749-8546-2-5

266. Kabu M., Uyarlar C., Żarczyńska K., Milewska W., Sobiech P. The role of boron in animal health // J Elem 2015. – Vol. 20, No. 2. – P. 535–541. DOI: 10.5601/jelem.2014.19.3.706

267. Abdik H., Cumbul A., Hayal T.B., Avşar Abdik E., Taşlı P.N., Kırbaş O.K., Baban D., Şahin F. Sodium Pentaborate Pentahydrate ameliorates lipid accumulation and pathological damage caused by high fat diet induced obesity in BALB/c mice // J Trace Elem Med Biol. – 2021. – Vol. 66. – P. 126736. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021

268. Şahin E., Orhan C., Erten F., Şahin F., Şahin N., Şahin K. The effect of different boron compounds on nutrient digestibility, intestinal nutrient transporters, and liver lipid metabolism // Turk J Med Sci. – 2023. – Vol. 53, No. 3. – P. 619–629. DOI: 10.55730/1300-0144.5624

269. Kucukkurt I., Ince S., Eryavuz A., Demirel H.H., Arslan-Acaroz D., Zemheri-Navruz F., Durmus I. The effects of boron-supplemented diets on adipogenesis-related gene expressions, anti-inflammatory, and antioxidative response in high-fat fed rats // J Biochem Mol Toxicol. – 2023. – Vol. 37, No. 2. – P. e23257. DOI: 10.1002/jbt.23257

270. Bhushan B., Apte U. Liver Regeneration after Acetaminophen Hepatotoxicity: Mechanisms and Therapeutic Opportunities // Am J Pathol. – 2019. – Vol. 189, No. 4. – P. 719–729. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.12.006

271. Çelik M., Aydın P. 4-hidroksifenilboronik asitin HEPG2 hücre hattında asetaminofen ile indüklenen karaciğer hücre hasarı üzerine etkisinin araştırılması // J Boron. – 2022. – Vol. 7, No. 3. – P. 507–513. DOI: 10.30728/boron.1079589

REVIEW
DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-202-238

272. Olufunmilayo E.O., Gerke-Duncan M.B., Holsinger R.M.D. Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Disorders // Antioxidants (Basel). – 2023. – Vol. 12, No. 2. – P. 517. DOI: 10.3390/antiox12020517
273. Pizzorno L. Nothing Boring About Boron. Integr Med (Encinitas). – 2015. – Vol. 14, No. 4. – P. 35–48.
274. Nakmode D.D., Day C.M., Song Y., Garg S. The Management of Parkinson's Disease: An Overview of the Current Advancements in Drug Delivery Systems // Pharmaceutics. – 2023. – Vol. 15, No. 5. – P. 1503. DOI: 10.3390/pharmaceutics15051503
275. Yang P., Liu Y., Tong Z.W., Huang Q.H., Xie X.H., Mao S.Y., Ding J.H., Lu M., Tan R.X., Hu G. The marine-derived compound TAG alleviates Parkinson's disease by restoring RUBCN-mediated lipid metabolism homeostasis // Acta Pharmacol Sin. – 2024. – Vol. 45, No. 7. – P. 1366–1380. DOI: 10.1038/s41401-024-01259-y
276. Ozdemir H.S., Yunusoglu O., Sagmanligil V., Yasar S., Colcimen N., Goceroglu R., Catalkaya E. Investigation of the pharmacological, behavioral, and biochemical effects of boron in parkinson-indicated rats: Effects of Boron on Rotenone-Induced Parkinson's Disease // Cellular and Molecular Biology. – 2022. – Vol. 68, No. 8. – P. 13–21. DOI: 10.14715/cmb/2022.68.8.3
277. Küçükdoğru R., Türkez H., Arslan M.E., Tozlu ÖÖ., Sönmez E., Mardinoğlu A., Cacciatore I., Di Stefano A. Neuroprotective effects of boron nitride nanoparticles in the experimental Parkinson's disease model against MPP+ induced apoptosis // Metab Brain Dis. – 2020. – Vol. 35, No. 6. – P. 947–957. DOI: 10.1007/s11011-020-00559-6
278. Yavuz E., Çevik G., Çevreli B., Serdaroğlu Kaşıkçı E. Effect of boric acid and quercetin combination on oxidative stress/cognitive function in parkinson model // J Boron. – 2023. – Vol. 8, No. 3. – P. 85–91. DOI: 10.30728/boron.1215949
279. Revi M. Alzheimer's Disease Therapeutic Approaches // Adv Exp Med Biol. – 2020. – Vol. 1195. – P. 105–116. DOI: 10.1007/978-3-030-32633-3_15
280. Shin J.H. Dementia Epidemiology Fact Sheet 2022 // Ann Rehabil Med. – 2022. – Vol. 46, No. 2. – P. 53–59. DOI: 10.5535/arm.22027
281. Murphy M.P., LeVine H. 3rd. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide // J Alzheimers Dis. – 2010. – Vol. 19, No. 1. – P. 311–323. DOI: 10.3233/JAD-2010-1221
282. Paudel P., Seong S.H., Zhou Y., Park H.J., Jung H.A., Choi J.S. Anti-Alzheimer's Disease Activity of Bromophenols from a Red Alga, *Symphyocladia latiuscula* (Harvey) Yamada // ACS Omega. – 2019. – Vol. 4, No. 7. – P. 12259–12270. DOI: 10.1021/acsomega.9b01557
283. Özdemir Ç., Arslan M., Küçük A., Yığman Z., Dursun A.D. Therapeutic Efficacy of Boric Acid Treatment on Brain Tissue and Cognitive Functions in Rats with Experimental Alzheimer's Disease // Drug Des Devel Ther. – 2023. – Vol. 17. – P. 1453–1462. DOI: 10.2147/DDDT.S405963
284. Colak S., Geyikoglu F., Keles O.N., Türkez H., Topal A., Unal B. The neuroprotective role of boric acid on aluminum chloride-induced neurotoxicity // Toxicol Ind Health. – 2011. – Vol. 27, No. 8. – P. 700–710. DOI: 10.1177/0748233710395349
285. Lu C.J., Hu J., Wang Z., Xie S., Pan T., Huang L., Li X. Discovery of boron-containing compounds as Aβ aggregation inhibitors and antioxidants for the treatment of Alzheimer's disease // Medchemcomm. – 2018. – Vol. 9, No. 11. – P. 1862–1870. DOI: 10.1039/c8md00315g
286. Anam A.K., Insogna K. Update on Osteoporosis Screening and Management // Med Clin North Am. – 2021. – Vol. 105, No. 6. – P. 1117–1134. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.05.016
287. Curtis E.M., van der Velde R., Moon R.J., van den Bergh J.P., Geusens P., de Vries F., van Staa T.P., Cooper C., Harvey N.C. Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988–2012: Variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status // Bone. – 2016. – Vol. 87. – P. 19–26. DOI: 10.1016/j.bone.2016.03.006
288. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk // Lancet. – 2002. – Vol. 359, No. 9321. – P. 1929–1936. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08761-5
289. Rosen H.N., Vokes T.J., Malabanan A.O., Deal C.L., Alele J.D., Olenginski T.P., Schousboe J.T. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: vertebral fracture assessment // J Clin Densitom. – 2013. – Vol. 16, No. 4. – P. 482–488. DOI: 10.1016/j.jocd.2013.08.003
290. Egorova E.A., Beitullaev A.M., Matveev A.V., Koryanova K.N. Review of publications on drug-related problems investigations in osteoporosis patients // Pharmacy & Pharmacology. – 2023. – Vol. 11, No. 5. – P. 412–421. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-5-412-421
291. Xu B., Dong F., Yang P., Wang Z., Yan M., Fang J., Zhang Y. Boric Acid Inhibits RANKL-Stimulated Osteoclastogenesis In Vitro and Attenuates LPS-Induced Bone Loss In Vivo // Biol Trace Elem Res. – 2023. – Vol. 201, No. 3. – P. 1388–1397. DOI: 10.1007/s12011-022-03231-5
292. Toker H., Ozdemir H., Balci Yuce H., Goze F. The effect of boron on alveolar bone loss in osteoporotic rats // J Dent Sci. – 2016. – Vol. 11, No. 3. – P. 331–337. DOI: 10.1016/j.jds.2016.03.011
293. Eltzschig H.K., Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation // Nat Med. – 2011. – Vol. 17, No. 11. – P. 1391–1401. DOI: 10.1038/nm.2507
294. Frangogiannis N.G. Pathophysiology of Myocardial Infarction // Compr Physiol. – 2015. – Vol. 5, No. 4. – P. 1841–1875. DOI: 10.1002/cphy.c150006
295. Zhao Y., Zhang X., Chen X., Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review) // Int J Mol Med. – 2022. – Vol. 49, No. 2. – P. 15. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5070
296. Wu M.Y., Yiang G.T., Liao W.T., Tsai A.P., Cheng Y.L., Cheng P.W., Li C.Y., Li C.J. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury // Cell Physiol Biochem. – 2018. – Vol. 46, No. 4. – P. 1650–1667. DOI: 10.1159/000489241
297. Yapca O.E., Borekci B., Suleyman H. Ischemia-reperfusion damage // Eurasian J Med. – 2013. – Vol. 45, No. 2. – P. 126–127. DOI: 10.5152/eajm.2013.24
298. Güler S., Aslaner A., Ellidağ H.Y., Yıldırım Ş., Çakır T. The protective effect of boric acid on cholestatic rat liver ischemia reperfusion injury // Turk J Med Sci. – 2021. – Vol. 51, No. 5. – P. 2716–2726. DOI: 10.3906/sag-2101-153
299. Çolak S., Koc K., Yıldırım S., Geyikoğlu F. Effects of boric acid on ovarian tissue damage caused by experimental ischemia/reperfusion // Biotech Histochem. – 2022. – Vol. 97, No. 6. – P. 415–422. DOI: 10.1080/10520295.2021.2012823
300. Allahverdiyev O., Dzhafar S., Berköz M., Yıldırım M. Advances in current medication and new therapeutic approaches in epilepsy // East J Med. – 2018. – Vol. 23, No. 1. – P. 48–59. DOI: 10.5505/ejm.2018.62534
301. Berköz M., Yunusoğlu O., Aslan A., Bozkurt A. Investigation of antiepileptic potentials of usnic acid and some lichen species on the behavioral and biochemical levels in

pentylenetetrazole-induced kindling model of epilepsy // J Res Pharm. – 2024. – Vol. 28, No. 5. – P. 1378–1390. DOI: 10.29228/jrp.816

302. Kurt A.H., Bosnak M., Inan S.Y., Celik A., Uremis M.M. Epileptogenic effects of G protein-coupled estrogen receptor 1 in the rat pentylenetetrazole kindling model of epilepsy // Pharmacol Rep. – 2016. – Vol. 68, No. 1. – P. 66–70. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.07.001

303. Engel J. Jr. Concepts of epilepsy // Epilepsia. – 1995. – Vol. 36, Suppl 1. – P. S23–29. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb01648.x

304. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W., Elger C., Genton P., Lee P., Engel J. Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) // Epilepsia. – 2005. – Vol. 46, No. 4. – P. 470–472. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x

305. Karademir M., Arslan G. The effect of boric acid on penicillin induced experimental epilepsy // CMJ. – 2019. – Vol. 41, No. 1. – P. 150–157. DOI: 10.7197/223.vi.543145

306. Akdere Ö.E., Shikhaliyeva İ., Gümüşderelioğlu M. Boron mediated 2D and 3D cultures of adipose derived mesenchymal stem cells // Cytotechnology. – 2019. – Vol. 71, No. 2. – P. 611–622. DOI: 10.1007/s10616-019-00310-9

307. Lu L., Zhang Q., Ren M., Jin E., Hu Q., Zhao C., Li S. Effects of Boron on Cytotoxicity, Apoptosis, and Cell Cycle of Cultured Rat Sertoli Cells In vitro // Biol Trace Elem Res. – 2020. – Vol. 196, No. 1. – P. 223–230. DOI: 10.1007/s12011-019-01911-3

308. Yilmaz H., Özbek E.N., İşel E., Debeleç-Bütüner B., Yetik-Anacak G., Tansu Koparal A., Ulus G. Evaluation of Borax Pentahydrate as a Novel Antiangiogenic Agent. – 2023. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3267555/v1

309. Bolt H.M., Duydu Y., Başaran N., Golka K. Boron and its compounds: current biological research activities // Arch Toxicol. – 2017. – Vol. 91, No. 8. – P. 2719–2722. DOI: 10.1007/s00204-017-2010-1

310. Demircan B., Velioğlu Y.S. Toxicological Evaluation of Boron Compounds Taken from Food and Environment // Akademik Gıda. – 2020. – Vol. 18, No. 3. – P. 312–322. DOI: 10.24323/akademik-gida.818193

311. Duydu Y., Başaran N., Üstündağ A., Aydin S., Ündeğer Ü., Ataman O.Y., Aydos K., Düker Y., Ickstadt K., Waltrup B.S., Golka K., Bolt H.M. Reproductive toxicity parameters and biological monitoring in occupationally and environmentally boron-exposed persons in Bandirma, Turkey // Arch Toxicol. – 2011. – Vol. 85, No. 6. – P. 589–600. DOI: 10.1007/s00204-011-0692-3

312. Hunt C.D., Herbel J.L., Nielsen F.H. Metabolic responses of postmenopausal women to supplemental dietary boron and aluminum during usual and low magnesium intake: boron, calcium, and magnesium absorption and retention and blood mineral concentrations // Am J Clin Nutr. – 1997. – Vol. 65, No. 3. – P. 803–813. DOI: 10.1093/ajcn/65.3.803

АВТОРЫ

Оруч Юнусоглу — доцент кафедры медицинской фармакологии медицинского факультета Университета Болу Абант Иззет Байсал (Турция). ORCID ID: 0000-0003-1075-9574. E-mail: orucfarm@gmail.com

Ирем Калфа — магистрант кафедры медицинской фармакологии медицинского факультета Университета Болу Абант Иззет Байсал (Турция). ORCID ID: 0009-0002-5658-1011. E-mail: iremkalfa24@gmail.com

Мустафа Энес Демирель — доктор медицинских наук, преподаватель кафедры неотложной помощи медицинского факультета Университета Болу Абант Иззет Байсал (Турция). ORCID ID: 0000-0001-5187-5737. E-mail: mustafaenesdemirel@ibu.edu.tr

Мухаммед Али Бинзет — кандидат медицинских наук, доктор медицинского факультета Университета Болу Абант Иззет Байсал (Турция). ORCID ID: 0009-0006-4368-6745. E-mail: binzetmuhammedali@gmail.com

Уйгар Зариф Севинч — магистрант кафедры медицинской фармакологии медицинского факультета Университета Болу Абант Иззет Байсал (Турция). ORCID ID: 0009-0006-4354-8182. E-mail: uygar.zarif@outlook.com

Идрис Тюрель — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской фармакологии медицинского факультета Университета Болу Абант Иззет Байсал (Турция). ORCID ID: 0000-0001-6614-4347. E-mail: idristurel@ibu.edu.tr

Акиф Хакан Курт — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской фармакологии медицинского факультета Университета Болу Абант Иззет Байсал (Турция). ORCID ID: 0000-0003-2940-3172. E-mail: hakankurt@ibu.edu.tr

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

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-239-240

Check for updates

CC BY

CORRIGENDUM: Микробиологический пейзаж и параметры антибиотикорезистентности возбудителей у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных [Фармация и фармакология. 2024;12(6):378-393. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-378-393]

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

Настоящим информируем читателей, что в финальную версию статьи были внесены изменения на русском и английском языках.

В опубликованной статье «Микробиологический пейзаж и параметры антибиотикорезистентности возбудителей у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных» авторами была обнаружена ошибка: случайным образом, в силу технической ошибки и без какого-либо злого умысла, в аффилиациях авторов не были указаны все учреждения и занимаемые должности: у Бутрановой О.И. – научный сотрудник ИФХЭ РАН, Москва, Россия; у Горбачевой А.А. — инженер-исследователь ИФХЭ РАН, Москва, Россия; у Зырянова С.К. — главный научный сотрудник ИФХЭ РАН, Москва, Россия.

Правильная версия:

О.И. Бутранова[1, 2], А.А. Горбачева[1, 2, 3], С.К. Зырянов[1, 2, 4], О.Г. Ни[3]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук, Россия, 119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 31, корп. 4
[3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 108814, г. Москва, ул. Сосенский Стан, д. 8/3
[4] Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 127015, г. Москва, ул. Писцовая, д. 10

O.I. Butranova[1,2], A.A. Gorbacheva[1,2,3], S.K. Zyryanov[1,2,4], O.G. Ni[3]

[1] Peoples' Friendship University (RUDN University), 6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, Russia, 117198
[2] Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of Russian Academy of Sciences, bldg. 4, 31, Russia, Leninsky Prospekt, Moscow, 119071
[3] Kommunarka Center, 8/3 Sosenskiy Stan Str., Moscow, Russia, 108814
[4] City Clinical Hospital No. 24, 10 Pistsovaya Str., Moscow, Russia, 127015

АВТОРЫ

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

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

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

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

Также в разделе «Финансирование» авторами было заявлено, что «данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций».

Авторы сожалеют, что по недосмотру в разделе «Финансирование» в первоначально опубликованной версии данной статьи не было указано следующее утверждение: «Исследование выполнено за счёт Российского научного фонда № 23-73-30004, https://rscf.ru/project/23-73-30004/»

Правильная версия:

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счёт Российского научного фонда № 23-73-30004, https://rscf.ru/project/23-73-30004/»

Ошибки произошла по вине всего авторского коллектива, но не изменяет сути изложенных в статье данных, не нарушает их восприятие читателями или интерпретацию.

Авторы хотели бы принести извинения за возможные неудобства. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исходная статья обновлена в онлайн-версии: https://www.pharmpharm.ru/jour/article/view/1667

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

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-241

Check for updates

CC BY

CORRIGENDUM: Расфасовка лекарственных препаратов «in bulk» в аптечной организации: проблемы и решения [Фармация и фармакология. 2025;13(2):128-138. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-2-128-138]

Относится к статье: Гаранкина Р.Ю., Ряженов В.В., Максимкина Е.А., Фисенко В.С., Алехин А.В., Тарасов В.В., Чижов К.А., Самощенкова И.Ф., Бехорашвили Н.Ю., Захарочкина Е.Р. Расфасовка лекарственных препаратов «in bulk» в аптечной организации: проблемы и решения. Фармация и фармакология. 2025;13(2):128-138. https://doi.org/10.19163/2307-9266-2025-13-2-128-138

Настоящим информируем читателей,
что в финальную версию статьи были внесены изменения на русском языке.

В опубликованной статье «Расфасовка лекарственных препаратов «in bulk» в аптечной организации: проблемы и решения» авторами была обнаружена ошибка: случайным образом, в силу технической ошибки и без какого-либо злого умысла, в разделе «Список литературы» русскоязычной версии статьи был некорректно указан источник № 17:

17. Фисенко В.С., Соломатина Т.В., Фаррахов А.З., Юрочкин Д.С., Мамедов Д.Д., Мальченкова С.С., Голяк Н.С. Современное состояние экстемпорального изготовления лекарственных средств в Федеративной Республике Германия // Вестник фармации. – 2022. – № 3(97). – С. 44–56. https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.3.44

Авторы сожалеют, что по недосмотру в первоначально опубликованной версии данной статьи указанный источник литературы был неправильно процитирован.

Правильная версия:

17. Мальченкова С.С., Голяк Н.С. Современное состояние экстемпорального изготовления лекарственных средств в Федеративной Республике Германия // Вестник фармации. – 2022. – № 3(97). – С. 44–56. https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.3.44

Ошибка произошла по вине всего авторского коллектива, но не изменяет сути изложенных в статье данных, не нарушает их восприятие читателями или интерпретацию.

Авторы хотели бы принести извинения за возможные неудобства. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исходная статья обновлена в онлайн-версии: https://www.pharmpharm.ru/jour/article/view/1685

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-3-242

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

Check for updates

CC BY

CORRIGENDUM: Регулирование в сфере обращения экстемпоральных лекарственных препаратов в современных условиях России [Фармация и фармакология. 2024;12(5):324-337. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-5-324-337]

Относится к статье: Ряженов В.В., Максимкина Е.А., Фисенко В.С., Алехин А.В., Тарасов В.В., Райсян М.Г., Захарочкина Е.Р., Чижов К.А., Гаранкина Р.Ю. Регулирование в сфере обращения экстемпоральных лекарственных препаратов в современных условиях России. Фармация и фармакология. 2024;12(5):324-337. https://doi.org/10.19163/2307-9266-2024-12-5-324-337

Настоящим информируем читателей,
что в финальную версию статьи были внесены изменения на русском и английском языках.

В опубликованной статье «Регулирование в сфере обращения экстемпоральных лекарственных препаратов в современных условиях России» авторами была обнаружена ошибка: случайным образом, в силу технической ошибки и без какого-либо злого умысла, в таблице 1 был некорректно указан нормативный документ (с. 330):

Постановление Правительства РФ от 31.03.2022 г. № 546 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности»

Авторы сожалеют, что по недосмотру в первоначально опубликованной версии данной статьи указанный нормативный документ был указан неправильным номером (№ 546).

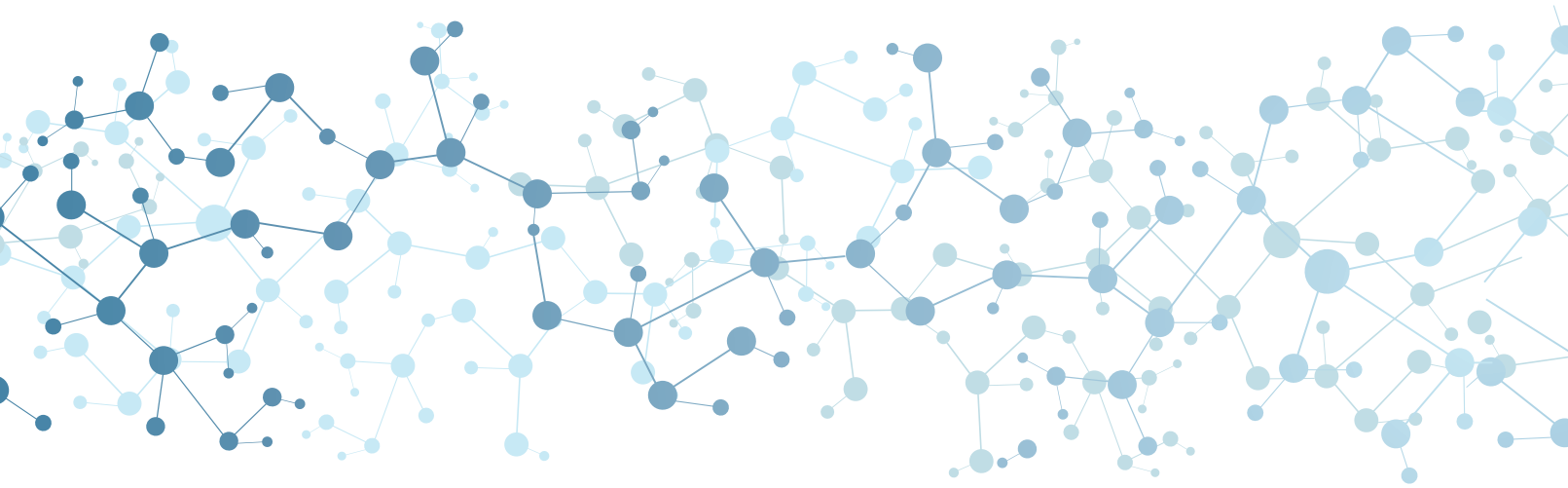
Правильная версия:

Постановление Правительства РФ от 31.03.2022 г. № 547 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности»

Ошибка произошла по вине всего авторского коллектива, но не изменяет сути изложенных в статье данных, не нарушает их восприятие читателями или интерпретацию.

Авторы хотели бы принести извинения за возможные неудобства. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исходная статья обновлена в онлайн-версии: https://www.pharmpharm.ru/jour/article/view/1664



ПМФИ

ВолгГМУ

MENTE ET ANIMO