



2026 Том / Volume XIV

№ 3

Научно-практический журнал  
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266  
e-ISSN 2413-2241

# ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACY & PHARMACOLOGY



**Обзоры, лекции**  
Reviews, Lectures

**Фармакогнозия, ботаника**  
Pharmacognosy, Botany

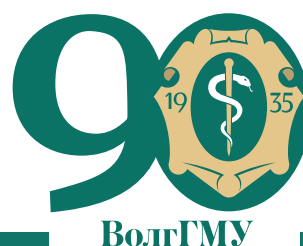
**Фармацевтическая технология  
и биотехнология**  
Pharmaceutical Technology  
and Biotechnology

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

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

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

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



**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 ВолГМУ Минздрава России

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

www.pharmpharm.ru

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

Формат А4, тираж 1000 экз. Цена свободная. Подписано в печать 18.06.2026; выход в свет 03.07.2026

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

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

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

Scientific and Practical Journal

# PHARMACY & PHARMACOLOGY

(ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ)

Frequency of 6 issues per year

**Volume XIV, Issue 3, 2026**

The mass media registration certificate

ПИ № ФС77–67428 от 13.10.2016

**ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241**

## Editor-in-Chief

Vladimir I. Petrov      Academician RAS, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Volgograd, Russia

## Deputy Editor-in-Chief

Aleksandr A. Ozerov      Doctor of Sciences (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia

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

## Editorial Board

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

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

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

Iwona Wawer      PhD, Professor, Warsaw (Poland)

Roman A. Khanfer`yan      Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Moscow, Russia

Pascal Bousquet      MD, PhD, Professor, Strasbourg, France

Campisi Corradino      MD, PhD, Professor, Genoa, Italy

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

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

Somasundaram Subramanian      MD, Russia/India

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

**Translator:** 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 and journals. Code 94183

A4 size, 1000 issues circulation. Price free

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

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

© Volgograd State Medical University, 2026

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –  
branch of Volgograd State Medical University, 2026

© Authors, 2026



## СОДЕРЖАНИЕ / CONTENT

### ОБЗОРЫ / REVIEWS

<i>С.Н. Тучкова, Ш.П. Абдуллаев, Н.П. Денисенко, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев</i> Систематический обзор влияния уровня метилирования ДНК на эффективность антагонистов рецепторов P2Y12.....218	<i>S.N. Tuchkova, Sh.P. Abdullaev, N.P. Denisenko, K.B. Mirzaev, D.A. Sychev</i> Systematic review of the influence of DNA methylation level on the efficacy of P2Y12 receptor antagonists .....218
<i>С.К. Зырянов, А.Б. Строк</i> Низкопотенцированные гомеопатические препараты: исторический обзор и сравнительный анализ с аллопатическим и фитотерапевтическим подходами .....236	<i>S.K. Zyryanov, A.B. Strok</i> Low-potential homeopathic medicines: historical review and comparative analysis with allopathic and phytotherapeutic approaches .....236
<i>Д.В. Куркин, Н.А. Осадченко, Д.А. Галкина, Д.А. Бакулин, Ю.Г. Устьякина, С.А. Воскресенский, А.Р. Макарова, О.В. Шаталова, А.В. Стрыгин, В.И. Петров, О.В. Маринчева, Ю.В. Горбунова, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, И.Ш. Гадаев, Л.И. Щербаклова, И.Н. Дьякова, Е.И. Морковин, А.С. Шуваева</i> Оригинальные лекарственные препараты, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Центр оценки и исследований лекарственных средств) в 2025 году ....248	<i>D.V. Kurkin, N.A. Osadchenko, D.A. Galkina, D.A. Bakulin Yu.G. Ustyakina, S.A. Voskresensky, A.R. Makarova, O.V. Shatalova, A.V. Strygin, V.I. Petrov, O.V. Marincheva, Yu.V. Gorbunova, K.N. Koryanova, E.S. Mishchenko, I.S. Gadaev, L.I. Shcherbakova, I.N. Dyakova, E.I. Morkovin, A.S. Shuvaeva</i> Original drug products approved by the Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research) in 2025 .....248

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLES

<i>Д.В. Заславский, К.Я. Заславская, А.В. Таганов, М.Л. Максимов, А.В. Матвеев, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, А.И. Садыков, В.С. Щербаклова, Д.В. Козлова, П.А. Белый</i> Возможности терапии урогенитального герпеса и хламидиоза с применением препарата РНК двухспиральной натриевой соли (лиофилизат): результаты всероссийской наблюдательной программы ИНТЕГРА .....283	<i>D.V. Zaslavsky, K.Ya. Zaslavskaya, A.V. Taganov, M.L. Maximov, A.V. Matveev, K.N. Koryanova, E.S. Mishchenko, A.I. Sadykov, V.S. Shcherbakova, D.V. Kozlova, P.A. Bely</i> Therapeutic options for urogenital herpes and chlamydia using a double-stranded RNA sodium salt (lyophilisate): Results of the All-Russian Observational Program INTEGRA.....283
<i>Ф. Буду, А. Белакедар</i> Фитохимическое профилирование и оценка <i>in silico</i> соединений <i>Mentha pulegium</i> L. против метилтрансферазы VP39 вируса оспы обезьян .....297	<i>F. Boudou, A. Belakredar</i> Phytochemical profiling and <i>in silico</i> evaluation of <i>Mentha pulegium</i> L. compounds against monkeypox virus methyltransferase VP39 .....297
<i>Н.С. Болохов, А.А. Похлебин, Е.Н. Савельев, Е.А. Алыкова, А.В. Мурашкина, А.Д. Аверин, И.Н. Тюренок, И.А. Новаков, И.П. Белецкая</i> Психотропная активность <i>N</i> -арилпроизводных (адамантан-1-ил)метиламина .....307	<i>N.S. Bolokhov, A.A. Pokhlebin, E.N. Savel'ev, E.A. Alykova, A.V. Murashkina, A.D. Averin, I.N. Tyurenkov, I.A. Novakov, I.P. Beletskaya</i> Psychotropic activity of <i>N</i> -Aryl derivatives of (adamantan-1-yl)methylamine .....307

УДК 575:599.9



## Систематический обзор влияния уровня метилирования ДНК на эффективность антагонистов рецепторов P2Y12

С.Н. Тучкова<sup>1,2</sup>, Ш.П. Абдуллаев<sup>1,2</sup>, Н.П. Денисенко<sup>1,2</sup>, К.Б. Мирзаев<sup>1,2</sup>, Д.А. Сычев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Россия, 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2

E-mail: svetlana.tuch1998@gmail.com

Получена 29.09.2025

После рецензирования 30.04.2026

Принята к печати 20.05.2026

Назначение антиагрегантов является важной частью терапии острого коронарного синдрома и других сердечно-сосудистых заболеваний. От эффективности данных препаратов зависит риск рецидива ишемических событий.

**Цель.** Обобщение и анализ современных научных данных о влиянии уровня метилирования ДНК на эффективность терапии антагонистами рецепторов P2Y12.

**Материалы и методы.** Проведён поиск научных статей в базе данных PubMed. В систематический обзор включены исследования, отражающие связь между метилированием ДНК и эффективностью клопидогрела. Исследований, посвящённых влиянию метилирования ДНК на эффективность антагонистов P2Y12-рецепторов нового поколения не найдено.

**Результаты.** В обзор вошли 17 исследований с общим числом участников 3441 человек. Проанализировано влияние метилирования 20 генов: *ABCB1*, *ABCC3*, *ALOX12*, *ALOX15*, *BTG2*, *CD80*, *COX1*, *COX2*, *CREB5*, *CYP2C19*, *GSK*, *GNAQ*, *P2Y12*, *PEAR1*, *PER3*, *PON1*, *PRG2*, *TRAF3*, *TBXAS1*, *VTRNA2-1*. В 9 исследованиях выявлена связь между уровнем метилирования и риском развития резистентности к клопидогрелу, в 5 исследованиях обнаружена связь между метилированием ДНК и риском развития таких нежелательных реакций, как кровотечения или повторные ишемические события. Обнаружено, что у пациентов, имеющих гипометилирование промотора гена *CYP2C19* риск возникновения резистентности к клопидогрелу выше (уровень метилирования в группе с резистентностью к клопидогрелу —  $8,8 \pm 22,7\%$ , в контрольной —  $76,7 \pm 32,9\%$ ,  $p=0,03$ ). Гиперметилирование промотора *P2Y12* также повышает риск возникновения резистентности к препарату ( $0,48 \pm 0,14$  против  $0,86 \pm 0,13\%$ ,  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Метилирование ДНК генов, продукты которых участвуют в метаболизме клопидогрела, агрегации тромбоцитов и других процессах, влияет на эффективность клопидогрела. Уровень метилирования ДНК является перспективным биомаркером. Необходимы дополнительные исследования, подтверждающие имеющиеся научные данные, и исследования, направленные на изучение связи между уровнем метилирования и эффективностью антагонистов рецепторов P2Y12 нового поколения.

**Ключевые слова:** метилирование; эпигенетика; клопидогрел; антиагреганты; антагонисты P2Y12-рецепторов; резистентность; агрегация тромбоцитов; острый коронарный синдром; ишемия

**Список сокращений:** MPA — максимальной агрегации тромбоцитов; PRI — индекс реактивности тромбоцитов; PRU — единицы активности тромбоцитов; АДФ — аденозиндифосфат; ДАТ — двойная антиагрегантная терапия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОКС — острый коронарный синдром; СД — сахарный диабет.

**Для цитирования:** С.Н. Тучкова, Ш.П. Абдуллаев, Н.П. Денисенко, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев. Систематический обзор влияния уровня метилирования ДНК на эффективность антагонистов рецепторов P2Y12. *Фармация и фармакология*. 2026;14(3):218-235. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-3-218-235

© С.Н. Тучкова, Ш.П. Абдуллаев, Н.П. Денисенко, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев, 2026

**For citation:** S.N. Tuchkova, Sh.P. Abdullaev, N.P. Denisenko, K.B. Mirzaev, D.A. Sychev. Systematic review of the influence of DNA methylation level on the efficacy of P2Y12 receptor antagonists. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(3):218-235. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-3-218-235

## Systematic review of the influence of DNA methylation level on the efficacy of P2Y12 receptor antagonists

S.N. Tuchkova<sup>1,2</sup>, Sh.P. Abdullaev<sup>1,2</sup>, N.P. Denisenko<sup>1,2</sup>, K.B. Mirzaev<sup>1,2</sup>, D.A. Sychev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,  
2/1 Barrikadnaya Str., Bldg. 1, Moscow, Russia, 125993

<sup>2</sup> Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky,  
2 Abrikosovsky Ln., Moscow, Russia, 119991

E-mail: svetlana.tuch1998@gmail.com

Received 29 Sep 2025

After peer review 30 April 2026

Accepted 20 May 2026

The prescription of antiplatelet agents is an important part of the therapy for acute coronary syndrome and other cardiovascular diseases. The risk of recurrent ischemic events depends on the efficacy of these drugs.

**The aim.** To summarize and analyze current scientific data on the influence of DNA methylation level on the efficacy of therapy with P2Y12 receptor antagonists.

**Materials and methods.** A search for scientific articles was conducted in the PubMed database. The systematic review included studies reflecting the relationship between DNA methylation and the efficacy of clopidogrel. No studies were found concerning the influence of DNA methylation on the efficacy of next-generation P2Y12 receptor antagonists.

**Results.** The review included 17 studies with a total of 3 441 participants. The influence of methylation of 20 genes was analyzed: *ABCB1, ABCC3, ALOX12, ALOX15, BTG2, CD80, COX1, COX2, CREB5, CYP2C19, GCK, GNAQ, P2Y12, PEAR1, PER3, PON1, PRG2, TRAF3, TBXAS1, VTRNA2-1*. In 9 studies, a bond was found between methylation levels and the risk of developing clopidogrel resistance. In 5 studies, a bond was found between DNA methylation and the risk of developing adverse reactions such as bleeding or recurrent ischemic events. It was found that patients with hypomethylation of the *CYP2C19* gene promoter have a higher risk of developing clopidogrel resistance (methylation level in the clopidogrel resistance group is  $8.8 \pm 22.7\%$ , in the control group —  $76.7 \pm 32.9\%$ ,  $p = 0.03$ ). Hypermethylation of the *P2Y12* promoter also increases the risk of developing resistance to the drug ( $0.48 \pm 0.14\%$  vs.  $0.86 \pm 0.13\%$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The products of DNA methylation of genes are involved in clopidogrel metabolism, platelet aggregation, and other processes affects clopidogrel efficacy. DNA methylation level is a promising biomarker. Additional confirmatory studies are needed, as well as studies on the relationship between the methylation level and the efficacy of next-generation P2Y12 receptor antagonists.

**Keywords:** methylation; epigenetics; clopidogrel; antiplatelet agents; P2Y12 receptor antagonists; resistance; platelet aggregation; acute coronary syndrome; ischemia

**Abbreviations:** MPA — maximum platelet aggregation; PRI — platelet Reactivity Index; PRU — platelet reactivity unit; ADP — adenosine diphosphate; DAT — dual antiplatelet therapy; IHD — ischemic heart disease; ACS — acute coronary syndrome; DM — diabetes mellitus.

### ВВЕДЕНИЕ

«Золотой стандарт» лечения острого коронарного синдрома (ОКС) — это двойная антиагрегантная терапия (ДАТ). Она включает в себя аспирин и антагонисты рецепторов P2Y12 [1]. Наиболее распространёнными из них являются клопидогрел, тикагрелор и прасугрел [2]. Рецепторы P2Y12 активируются аденозиндифосфатом (АДФ), что приводит к активации гликопротеина IIb/IIIa. Последний связывает адгезивные белки, в том числе фибриноген, что способствует агрегации тромбоцитов. За счет предотвращения связывания АДФ с рецептором лекарственные препараты (ЛП) ослабляют процесс агрегации тромбоцитов и образования тромбов [3].

Клопидогрел является пролекарством и требует активации посредством ферментов суперсемейства P450 (CYP). Несмотря на наличие новых препаратов, например, тикагрелора и прасугрела, он сохраняет актуальность в клинической практике, особенно

не в острой стадии ОКС, в том числе в составе ДАТ [2]. На данный момент есть исследования, которые показывают, что терапия новыми ингибиторами часто является более эффективной с точки зрения предотвращения ишемических событий, однако в случае их применения повышается риск развития кровотечений и других нежелательных реакций, например, отдышки [4, 5]. Также клопидогрел стоит дешевле. Нежелательные побочные эффекты тикагрелора и прасугрела являются причиной дезэскалации терапии, заключающаяся в переводе на клопидогрел.

Значимой проблемой применения клопидогрела является риск развития резистентности к препарату. Так, на эффективность ингибитора влияют другие ЛП, которые ингибируют цитохромы [6]. Также показано, что мутации в гене *CYP2C19*, приводящие к снижению активности кодируемого фермента, приводят к резистентности к клопидогрелу [3].

Тикагрелор не требует предварительной активации. Данный ЛП наряду с прасугрелом являются предпочтительным для предотвращения повторных ишемических событий после проведения чрескожного коронарного вмешательства после ОКС [7]. За счёт того, что эффективность ЛП не зависит от активности *CYP2C19*, он может применяться для лечения пациентов с генетически обусловленной резистентностью к клопидогрелу.

Прасугрел также относится к ингибиторам третьего поколения, но его реже используют в РФ. Это отчасти обусловлено его ограничениями: ЛП не рекомендуется к применению у пациентов старше 75 лет, а также следует отметить, что к данному препарату, в отличие от тикагрелора, нет антидота [8].

Персонализация терапии антиагрегантами является важной проблемой кардиологии. Исключительно полиморфизмами генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме ЛП, и сопутствующей терапией нельзя полностью объяснить межиндивидуальную изменчивость ответа на препарат, поэтому продолжаются научные исследования, направленные на поиск генетических и эпигенетических биомаркёров для предсказания ответа на ингибиторы P2Y12. В связи с этим важно оценивать и уровень метилирования ДНК генов, которые могут влиять на эффективность препаратов. Среди генов-кандидатов, уровень метилирования которых может влиять на риск развития резистентности к антиагрегантам, встречаются как гены, продукты которых участвуют в метаболизме препаратов или агрегации тромбоцитов, так и те, которые с данными процессами не связаны. В исследованиях, которые включены в конечный анализ, изучалась связь между метилированием ДНК и эффективностью клопидогрела, поскольку аналогичных статей для других препаратов в базе данных нет.

Для фармакогенетических маркёров есть база данных PharmGKB<sup>1</sup>, которая каталогизирует исследования, посвященные изучению связи между полиморфизмами. Однако такого ресурса нет для эпигенетических данных, поэтому вопрос систематизации все еще актуален.

Таким образом, **ЦЕЛЬЮ** данного систематического обзора является выявление и предоставление эпигенетических факторов, которые влияют на эффективность антагонистов P2Y12.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Критерии включения

1. Оригинальные клинические исследования на людях: когортные исследования и исследования «случай-контроль»;

2. Исследования, оценивающие связь метилирования ДНК с эффективностью антагонистов рецепторов P2Y12;
3. Наличие данных о методе оценки эффективности терапии к антиагрегантам. Допустимые методы оценки эффективности: уровень максимальной агрегации тромбоцитов (MPA), единицы активности тромбоцитов (PRU), риск развития ишемических событий, индекс реактивности тромбоцитов (PRI).

### Критерии исключения

1. Метилирование РНК или ЛП;
2. Литературные обзоры.

### Стратегия поиска

Проведён поиск в PubMed в январе 2025 года. Изучены статьи по теме, которые опубликованы в 2014 году и позже. С целью минимизации риска потери релевантных исследований стандартные фильтры PubMed не применялись. Все этапы поиска выполнялись вручную в стандартном веб-интерфейсе PubMed без использования специализированных программных надстроек.

Поисковые термины:

- “DNA methylation” OR “methylation” OR “hypomethylation” OR “hypermethylation”;
- AND (“antiplatelet” OR “clopidogrel” OR “ticagrelor” OR “prasugrel” OR “P2Y12 inhibitor”);
- AND (“response” OR “resistance” OR “efficacy” OR “reactivity”).

Процесс отбора исследований включал в себя первичный скрининг по заголовкам и аннотациям статей. У отобранных рукописей оценивался полный текст. В ходе анализа полного текста определялся тип исследования, клинические данные пациентов, метод определения метилирования ДНК, критерий определения резистентности к антиагреганту, гены.

### Анализ данных

Для каждой статьи указан ген, его участок, где определялось метилирование (при наличии данных об участке), и связь между уровнем метилирования с эффективностью антиагреганта. После аннотирования статей определено, как влияет уровень метилирования разных участков ДНК на эффективность антиагрегантов. Далее составлена таблица, в которой отмечены гены, их участки, в которых определён уровень метилирования, и влияние на риск возникновения резистентности.

Количественный метаанализ не проводился

<sup>1</sup> PharmGKB. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pharmgkb.org>

из-за значительной гетерогенности включённых исследований по дизайну, популяциям нозологиям: ИБС, ОКС, методам оценки резистентности, а также разным анализируемым участкам ДНК.

### Выбор исследования

На рисунке 1 показана схема отбора рукописей для систематического обзора. В ходе окончательного поиска в PubMed, проведённого в январе 2025 года, найдено 36 статей. В ходе первичного отбора по аннотациям исключено 18 статей. Далее изучен полный текст оставшихся 18 статей, затем исключена одна статья в связи с отсутствием анализа связи между метилированием ДНК и риском развития резистентности к антиагрегантам.

### Характеристика исследований

В 17 исследованиях, включённых в систематический обзор, анализировалась ассоциация между эффективностью антагонистов рецепторов P2Y12 и уровнем метилирования ДНК. Чаще всего изучалась эффективность терапии антиагрегантами у пациентов с ОКС (7 статей), второе по частоте упоминания в статьях заболевание — ишемический инсульт (5 статей), далее — ИБС (2 статьи), инфаркт миокарда и

транзиторная ишемическая атака изучались в одной научном исследовании каждая, и в одном исследовании сообщалось как о пациентах с ишемическим инсультом, так и о пациентах с транзиторной ишемической атакой.

В описанных исследованиях уровень метилирования ДНК в большей части определялся методом бисульфитного пиросеквенирования. Критерием резистентности к клопидогрелу чаще всего являлся PRU (единицы реактивности P2Y12) >240.

Используемые статистические методы: хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера для категориальных переменных, t-критерий для сравнений средних значений, критерий ранговых сумм Вилкоксона для непараметрического анализа, логистическая регрессия.

Для каждой работы оценён риск предвзятости по шкале Ньюкасла-Оттавы. Исследования, набравшие от 4 до 6 баллов, имели средний риск систематической ошибки, а набравшие 7 баллов и более — низкий риск. Исследований с высоким риском предвзятости, набравших менее 4 баллов, не найдено среди статей, включённых в обзор. Результаты оценки риска предвзятости представлены в таблице 1.

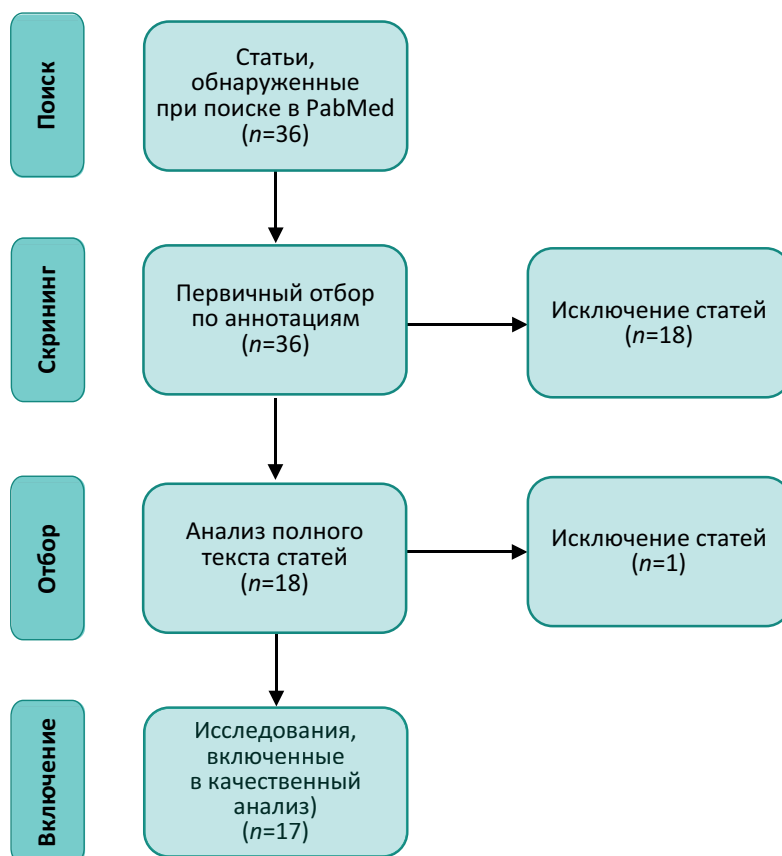


Рисунок 1 — Блок-схема отбора источников в соответствии с рекомендациями PRISMA.

Таблица 1 — Оценка риска предвзятости научных работ, включенных в исследование

Первый автор (год публикации)	Название статьи	Баллы по шкале Ньюкасла-Оттавы	Уровень риска	Ссылки
Yang J. (2015)	« <i>ABCB1</i> hypomethylation is associated with decreased antiplatelet effects of clopidogrel in Chinese ischemic stroke patients»	5/9	средний	[10]
Li D. (2022)	«Association between <i>GNAQ</i> Gene DNA Methylation and Vascular Recurrence in Patients with Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack»	8/9	низкий	[19]
Su J. (2014)	«Association of <i>P2Y12</i> gene promoter DNA methylation with the risk of clopidogrel resistance in coronary artery disease patients»	5/9	средний	[20]
Su J. (2019)	«Association of <i>PON1</i> gene promoter DNA methylation with the risk of Clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease»	7/9	низкий	[24]
Su J. (2020)	«Association of <i>GCK</i> gene DNA methylation with the risk of clopidogrel resistance in acute coronary syndrome patients»	7/9	низкий	[18]
Song P.Y. (2023)	«CD80 DNA methylation and single-nucleotide polymorphism associated with clopidogrel response: a whole-genome DNA methylation analysis in acute coronary syndrome»	8/9	низкий	[14]
Yang J. (2023)	«Clopidogrel Resistance Is Associated With DNA Methylation of Genes From Whole Blood of Humans»	7/9	низкий	[13]
Lei H.P. (2018)	«Effects of <i>PON1</i> Gene Promoter DNA Methylation and Genetic Variations on the Clinical Outcomes of Dual Antiplatelet Therapy for Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention»	6/9	средний	[23]
Yang J. (2023)	«Impact of platelet endothelial aggregation receptor 1 genotypes and DNA methylation on platelet reactivity in patients with recurrent ischemic stroke treated with clopidogrel»	6/9	средний	[22]
Sukmawan R. (2021)	«Increase in the risk of clopidogrel resistance and consequent TIMI flow impairment by DNA hypomethylation of <i>CYP2C19</i> gene in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI)»	5/9	средний	[17]
Kim J. (2024)	«Molecular genomic and epigenomic characteristics related to aspirin and clopidogrel resistance»	7/9	низкий	[12]
Yang J. (2014)	«The association of <i>ABCC3</i> promoter methylation with clopidogrel response in Chinese ischemic stroke patients»	5/9	средний	[11]
Li J. (2022)	«The DNAm levels of <i>CREB5</i> (cg11301281) were associated with clopidogrel resistance»	6/9	средний	[15]
Li X.G. (2016)	«The impact of <i>P2Y12</i> promoter DNA methylation on the recurrence of ischemic events in Chinese patients with ischemic cerebrovascular disease»	9/9	низкий	[21]
Su J. (2017)	«The risk of clopidogrel resistance is associated with <i>ABCB1</i> polymorphisms but not promoter methylation in a Chinese Han population»	7/9	низкий	[9]
Giantini A. (2023)	«The role of clopidogrel resistance-related genetic and epigenetic factors in major adverse cardiovascular events among patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention»	8/9	низкий	[16]
Gallego-Fabrega C. (2016)	TRAF3 Epigenetic Regulation Is Associated With Vascular Recurrence in Patients With Ischemic Stroke	8/9	низкий	[25]

**Таблица 2 — Связь между уровнем метилирования ДНК и риском развития резистентности к клопидогрелу**

Ген	Участок	Нозология	Метод/ критерий определения резистентности	Размер выборки	Характер связи между уровнем метилирования и ответом на клопидогрел связи, числовые характеристики	Ссылки
ABCB1	Промотор CpG1	ОКС	PRU >240	106	Нет, случай против контроля — 90,84±3,42% vs. 91,18±2,27% ( $p=0,545$ )	[9]
	Промотор CpG2				Нет, случай против контроля — 92,65±4,52% vs. 93,53±4,12% ( $p=0,408$ )	
ABCB1	промотор	ишемический инсульт	MPA	183	Обратная, корреляция метилирования ABCB1 с MPA ( $R=-0,764, p < 0,001$ )	[10]
ABCC3	промотор	ишемический инсульт	MPA	87	Нет, связь метилирования с MPA ( $R=0,100, p=0,358$ )	[11]
ALOX12, COX1, ALOX15, COX2, TXAS1	промотор	транзиторная ишемическая атака и ишемический инсульт	>270 PRU и >550 ARU	988	Нет*	[12]
BTG2	cg23371584	ОКС	PRU >240	72	Прямая, 10,598 ±4,396% в группе пациентов с резистентностью к клопидогрелу и 8,063 ±5,085% в группе контроля ( $p=0,043$ )	[13]
PRG2	cg15971518				Обратная, 4,633±14,445% группе пациентов с резистентностью к клопидогрелу и 35,263±20,422% в контрольной группе ( $p=0,023$ )	
VTRNA2-1	cg04481923				Обратная, 28,401±14,699% в группе пациентов с резистентностью к клопидогрелу и 35,421±12,142% в контрольной группе ( $p=0,048$ )	
PER3	cg22507406				Обратная, 71,532±2,474% в группе пациентов с резистентностью к клопидогрелу и 73,576±3,5% в контрольной группе ( $p=0,011$ )	
CD80	cg06300880	ОКС	PRI >75%	330	Обратная, высокий уровень метилирования связан с более низкими шансами высокой реактивности тромбоцитов при лечении, OR=0,31, 95% ДИ 0,13–0,75 $p=0,009$ в общей группе пациентов, OR=0,25, 95% ДИ 0,092–0,67, $p=0,006$ в группе пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST	[14]
CREB5	cg01534253	ОКС	PRU ≥240	72	Обратная, у пациентов с уровнем HbA1c ≥6,5% случай против контроля: 98,01±2,55% vs. 95,04±3,84% ( $p=0,050$ ), у пациентов с уровнем GLU ≥7 ммоль/л 99,33±1,51 vs. 93,85±4,37 ( $p=0,020$ )	[15]
CYP2C19	тело	ОКС	MPA >59%	200	Обратная, OR=2,13, 95% ДИ 1,04–4,37, $p=0,037$	[16]
P2Y12	промотор				Нет, OR=1,59, 95% ДИ 0,62–4,06, $p=0,334$	
CYP2C19	—	Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	PRU >208	122	Обратная, случай против контроля 8,8±22,7% против 76,7±32,9% ( $p=0,03$ )	[17]

Ген	Участок	Нозология	Метод/ критерий определения резистентности	Размер выборки	Характер связи между уровнем метиляции и ответом на клопидогрел связи, числовые характеристики	Ссылки
GCK	cg18492943 chr7:44203220- 44203435, тело	ОКС	PRU $\geq$ 240	72	Прямая, среди мужчин, случай против контроля — 88,16 $\pm$ 4,32% vs. 84,86 $\pm$ 6,29% ( $p=0,032$ ); у пациентов без СД, случай против контроля — 88,16 $\pm$ 4,17% vs. 84,66 $\pm$ 6,18% ( $p=0,029$ ); у пациентов с дислипидемией, случай против контроля — 88,39 $\pm$ 4,74% vs. 83,81 $\pm$ 6,96% ( $p=0,042$ )	[18]
GNAQ	СрG 32-39	Острый ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака	Связь с риском ишемических событий	152	Обнаружена обратная связь с риском возникновения ишемических событий — OR=73,82, 95% ДИ 20,33–268,01, $p < 0,001$	[19]
P2Y12	2 СрG из фрагмента GRCh37. p13:151103600- 151101600	ИБС	PRU $\geq$ 240	106	Обратная, у пациентов, употребляющих алкоголь, СрG1, случаи против контроля — 36,67 $\pm$ 7,25% vs. 46,70 $\pm$ 7,42% ( $p=0,009$ ); СрG2, случаи против контроля — 31,89 $\pm$ 5,18% vs. 38,70 $\pm$ 6,48% ( $p=0,022$ ); у курящих пациентов, случаи против контроля — СрG1 38,53 $\pm$ 6,87% vs. 44,90 $\pm$ 10,03% ( $p=0,026$ ); пациенты с уровнем альбумина $< 35$ г/л, случаи против контроля — 34,14 $\pm$ 7,24% vs. 44,70 $\pm$ 4,45% ( $p=0,002$ )	[20]
P2Y12	промотор СрG11 промотор СрG12+13	Инсульт	Связь с риском ишемических событий	60	Обратная связь с риском ишемических событий, случай против контроля — 0,48 $\pm$ 0,14 vs. 0,86 $\pm$ 0,13 ( $p < 0,001$ ) Обратная связь с риском ишемических событий, случай против контроля — 0,52 $\pm$ 0,15 vs. 0,79 $\pm$ 0,21 ( $p < 0,001$ )	[21]
PEAR1	—	Острый малый ишемический инсульт	Связь с уровнем реактивности тромбоцитов	90	Прямая связь с уровнем реактивности тромбоцитов, 33,53 $\pm$ 14,28% в группе с высокой реактивностью тромбоцитов против 26,11 $\pm$ 14,53% в группе с низкой реактивностью тромбоцитов ( $p=0,044$ )	[22]
PON1	СрG -142 от сайта начала транскрипции	ИБС	PRU $>$ 208	653	Обратная, риск кровотечения, OR=0,98, 95% ДИ 0,96–1,00, $p=0,028$	[23]
	СрG -170 от сайта начала транскрипции				Обратная, риск кровотечения, OR=0,99, 95% ДИ 0,97–1,00, $p=0,048$	
	СрG -163 от сайта начала транскрипции				Обратная, риск кровотечения, OR=0,98, 95% ДИ 0,96–1,00, $p=0,29$	
	СрG -161 от сайта начала транскрипции				Обратная, риск кровотечения OR=0,98, 95% ДИ 0,97–1,00, $p=0,026$	
СрG -142 от сайта начала транскрипции	Обратная, риск кровотечения OR=0,98, 95% ДИ 0,97–1,00, $p=0,042$					
PON1	промотор	ОКС	PRU $>$ 240	106	Прямая, случаи против контроля — 51,500 $\pm$ 14,742% vs. 43,308 $\pm$ 10,891% ( $p=0,036$ )	[24]
TRAF3	cg03548645	Инсульт	Связь с риском ишемических событий	42	Обратная связь с риском возникновения сосудистого рецидива ( $p=0,034$ )	[25]

Примечание: ОКС — острый коронарный синдром; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; OR — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; MPA — максимальной агрегации тромбоцитов; PRI — индекс реактивности тромбоцитов; PRU — единицы активности тромбоцитов; \* — статистически значимой связи с риском развития резистентности нет, но включение данных о метилировании генов в математические модели повышало чувствительность моделей прогнозирования рецидива ишемических событий, уровней PRU и ARU.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Связь между уровнем метилирования ДНК и риском развития резистентности к антагонистам рецепторов P2Y12

В 17 исследованиях, включённых в систематический обзор, приняли участие 3 441 пациента, которые страдали следующими типами сердечно-сосудистых заболеваний: ОКС, в том числе инфаркт миокарда с подъёмом и без подъёма сегмента ST, инсульт. Эффективность клопидогрела чаще всего оценивалась по единицам реакции P2Y12 (PRU), однако использовались и другие методы, например, индекс реактивности тромбоцитов (PRI) или максимальная агрегация тромбоцитов (MPA). Все пациенты принимали клопидогрел. В некоторых исследованиях участники принимали ДАТ.

В исследованиях изучалось влияние метилирования 20 генов на эффективность клопидогрела: *ABCB1*, *ABCC3*, *ALOX12*, *ALOX15*, *BTG2*, *CD80*, *COX1*, *COX2*, *CREB5*, *CYP2C19*, *GSK*, *GNAQ*, *P2Y12*, *PEAR1*, *PER3*, *PON1*, *PRG2*, *TRAF3*, *TBXAS1*, *VTRNA2-1*.

Следующая информация обобщена и представлена в таблице 2.

#### *ABCB1*

Ген *ABCB1* кодирует Р-гликопротеин — мембранный белок из семейства ABC-переносчиков, также известный как белок множественной лекарственной устойчивости. Он играет важную роль в выведении различных ксенобиотиков, в том числе и ЛП, через клеточные мембраны. Белок участвует в абсорбции клопидогрела из кишечника, что обуславливает влияние Р-гликопротеин на биодоступность и всасываемость клопидогрела [26]. Влияние уровня метилирования промотора данного гена на риск развития резистентности к клопидогрелу изучалось в двух исследованиях [9, 10]. В работе J. Su и соавт. показано, что гипометилирование промотора увеличивало риск устойчивости к клопидогрелу путём повышения активности экспрессии мРНК гена *ABCB1* [9]. В исследовании J. Yang и соавт. подобной связи не обнаружено. Возможно, разница результатов обусловлена методом определения эффективности терапии клопидогрелом: измерение максимальной агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ (MPA) против измерения реакции P2Y12 (PRU) [10]. Также в исследовании, которое не выявило связь, пациенты получали ДАТ, что так же могло сказаться на результатах исследования.

#### *ABCC3*

Продуктом гена *ABCC3* является белок множественной лекарственной устойчивости 3 (MRP3), который, как и Р-гликопротеин, относится к суперсемейству транспортеров АТФ-связывающей

кассеты (ABC). Есть исследования, которые показывают, что низкая экспрессия мРНК *ABCC3* связана с повышением уровня эффективности клопидогрела [27]. Однако в работе, посвящённой изучению влияния уровня метилирования промотора гена на эффективность препарата, не обнаружено ассоциации между данным эпигенетическим фактором и риском развития резистентности [11].

#### *ALOX12 и ALOX15*

Ген *ALOX12* кодирует белок арахидонат-12-липоксигеназа. Данный белок имеет высокий уровень экспрессии в мегакариоцитах. Он участвует в метаболизме арахидоновой кислоты, что приводит к ее превращению в тромбоксан A<sub>2</sub>, который способствует активации ранее интактных тромбоцитов. Таким образом, арахидонат-12-липоксигеназа важна для обеспечения механизма агрегации тромбоцитов [28, 29]. Белок *ALOX15*, продукт одноименного гена, также участвует в метаболизме арахидоновой кислоты. Он катализирует превращение арахидоновой кислоты в 15-гидропероксиэйкозатетраеновую кислоту (15-HPETE) [30]. Роль данного метаболита в процессе агрегации тромбоцитов не изучена до конца. Есть исследования, которые показывают, что соединение препятствует высвобождению активатора плазминогена тканевого типа (t-PA) и способствует высвобождению ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), что снижает связывающую способность антитромбина III на эндотелиальных поверхностях [31]. Также 15-HPETE при низких концентрациях коллагена может негативно влиять на агрегацию тромбоцитов, так как он ингибирует ферменты, участвующие в метаболизме арахидоновой кислоты: циклооксигеназы, липоксигеназы и простаглицинсинтазы [32]. В исследовании уровня метилирования генов *ALOX12* и *ALOX15* не обнаружено статистически значимой разницы между группами пациентов, перенёвших повторный ишемический инсульт, и пациентов, не столкнувшихся с рецидивом. Однако включение уровня метилирования в регрессионную модель повышало точность прогноза развития резистентности у пациентов к клопидогрелу. Так, гиперметилирование (повышенный уровень метилирования ДНК, обусловленный избыточным присоединением метильных групп к цитозину в ДНК) промотора гена *ALOX12* повышало риск развития резистентности, а *ALOX15* — снижало [12].

#### *BTG2*

Ген *BTG2* кодирует одноименный белок, который регулирует клеточный цикл. *BTG2* выполняет функцию транскрипционного корегулятора

путём стимулирования или ингибирования активности факторов транскрипции, участвуя в контроле перехода G1/S клеточного цикла. Несмотря на то, что прямой связи между геном и агрегацией тромбоцитов нет, как и с метаболизмом антиагрегантов, обнаружено, что уровень экспрессии гена, который зависит и от метилирования ДНК, в том числе локуса *cg23371584*, влияет на риск развития резистентности к клопидогрелу. Гиперметилирование *cg23371584* также связано с повышенным риском резистентности к клопидогрелу [13].

### **CD80**

Молекула CD80 относится к суперсемейству иммуноглобулинов. Она стимулирует CD28, что приводит к активации и клональной экспансии Т-клеток. Также CD80 участвует в активации В-лимфоцитов. Раковая клетка, в которой подавляется данный иммуноглобулин, не атакуется иммунной системой [33]. Так как не описано прямой связи между данным соединением и агрегацией тромбоцитов исследований, направленных на изучение связи между его метилированием и риском развития резистентности к антиагрегантам, нет. Однако в ходе анализа метилирования всего генома обнаружено, что гиперметилирование сайта *cg06300880*, находящегося в промоторе гена *CD80*, снижает риск развития резистентности к клопидогрелу. На данный момент влияние уровня метилирования данного сайта на активность гена не установлено, при этом существующие данные свидетельствуют о том, что гиперметилирование промотора *CD80* влияет на уровень экспрессии гена [14].

### **COX1 и COX2**

Циклооксигеназы COX1 (ЦОГ-1) и COX2 (ЦОГ-2) участвуют в синтезе простагландинов, простаглицлинов и тромбоксанов из арахидоновой кислоты. Оба фермента участвуют в воспалении. ЦОГ-1 является конститутивным и отвечает за синтез простагландинов с гомеостатическими функциями в желудке, почках и тромбоцитах. ЦОГ-2, напротив, является индуцированным ферментом, его синтез активируется при воспалении. Небольшое количество ЦОГ-2 продуцируется в тромбоцитах и в случае отсутствия патологического процесса: обнаружены как мРНК, так и сам фермент. Также повышенная экспрессия данной изоформы характерна для злокачественных клеток [34]. Его функция — синтез провоспалительных простагландинов. Таким образом, ЦОГ-1 участвует в немедленном ответе простагландин на воспалительные стимулы, а ЦОГ-2 является фактором синтеза простагландин по мере прогрессирования воспаления [35]. Также

важной функцией циклооксигеназ является синтез тромбоксана A<sub>2</sub>, который отвечает за стимуляцию и агрегацию тромбоцитов. Блокирование ЦОГ-1 лежит в основе антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты, к которой чувствителен фермент [36].

Как и в случае *ALOX12* и *ALOX15*, статистически значимых различий между группами пациентов, принимавших клопидогрел с повторным ишемическим инсультом и пациентов без рецидива, не выявлено. Однако учёт уровня метилирования в регрессионной модели позволил повысить точность прогнозирования развития резистентности к клопидогрелу у пациентов [12].

### **CREB5**

Продукт гена *CREB5* относится к семейству белков, которые связываются с последовательностями ДНК CRE и регулируют транскрипцию тех генов, к которым принадлежат данные участки. Сам белок CREB5 является CRE-зависимым транс-активатором. Члены семейства CREB участвуют в регуляции экспрессии генов, кодирующих транскрипционные регуляторы, участвующие в импорте белков, митохондриальном гомеостазе. Также регулируют синтез белков-транспортеров и шаперонов [37]. CREB5 регулирует такие процессы как эмбриональное развитие, в том числе формирование хряща, участвует в ядерной сигнализации и нейропластичности, связанной с дофаминовыми рецепторами. Помимо физиологических процессов, данный белок играет важную роль в развитии и прогрессировании опухоли [38, 39]. Аберрантная сверхэкспрессия *CREB5* связана с неблагоприятным прогнозом при раке верхушки лёгкого с синдромом Панкоста. Также уровень экспрессии может быть прогностическим критерием течения и реакции на ЛП у пациентов с глиомой [40]. В одном из исследований показано, что гипометилирование (пониженный уровень метилирования ДНК, обусловленный низким количеством метильных групп, присоединённых к цитозину в ДНК) *CREB5* повышало риск резистентности к клопидогрелу в группе пациентов, имеющих концентрацию гликированного гемоглобина  $\geq 6,5\%$  или уровень глюкозы в крови  $\geq 7$  ммоль/л. Вероятно, сниженная реакция на клопидогрел может быть связана с тем, что гипергликемическое состояние способствует снижению уровня метилирования гена, которое приводит к изменению реакции на антиагрегант [15].

### **CYP2C19**

Фермент CYP2C19 относится к суперсемейству печеночных цитохромов P450. Основной функцией CYP2C19 является метаболизм ксенобиотиков. Он

участвует в метаболизме широкого спектра ЛП, в том числе клопидогрела. Данный фермент является ключевым в фармакокинетике клопидогрела, так как именно он отвечает за превращение препарата в активный тиоловый метаболит. Показано, что носительство мутантных аллелей *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3* приводит к образованию нефункционального белка. Так, мутация в rs4244285 (*CYP2C19\*2*) или rs4986893 (*CYP2C19\*3*) приводит к появлению дополнительного стоп-кодона, из-за чего цепь РНК, а в последствии и сам фермент, становятся короче. Поскольку такой белок не может в полной мере выполнять свои функции, уровень биотрансформации клопидогрела до активного метаболита снижается, что приводит к более низкой эффективности терапии клопидогрелом [41]. В связи с этим Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC)<sup>2</sup> разработал рекомендации по использованию фармакогенетического тестирования по вариантам гена *CYP2C19* для корректировки фармакотерапии ОК. Связь между уровнем метилирования гена *CYP2C19* и эффективностью клопидогрела изучалась в двух исследованиях, в каждом из них отмечено, что уровень метилирования обратно коррелировал с риском развития резистентности к клопидогрелу. Показано, что уровень метилирования является независимым фактором риска развития резистентности. Вероятно, гиперметилирование тела гена повышает его активность, что положительно влияет на активацию клопидогрела, а следовательно, на эффективность терапии [16, 17].

### GCK

Глюкокиназа, кодируемая геном *GCK*, — гексокиназа, которая катализирует первый этап гликолитического метаболического пути — фосфорилирование глюкозы в глюкозо-6-фосфат. Также данный фермент является связующим звеном между уровнем содержания глюкозы в крови и началом секреции инсулина [42]. Мутации в данном гене связаны с СД 2 типа у молодых пациентов (MODY2). Выявление мутаций в гене *GCK* является «золотым стандартом» диагностики данного вида диабета [43]. При диагностике 144 пациентов в возрасте до 18 лет с подтверждённым GCK-MODY выявлено, что у 80,2% больных наблюдаются миссенс-мутации данного гена, наиболее частые из которых p.G261R ( $n=7$ ) и p.G258C ( $n=6$ ) [44]. Поскольку СД приводит к повышенной агрегации тромбоцитов и снижает эффективность антиагрегантной терапии [45], оценка эпигенетических параметров гена может быть перспективной с

точки зрения прогнозирования эффективности клопидогрела. CpG-участок гена включён в одно исследование. Гиперметилирование cg18492943, располагающегося в теле *GCK*, повышало риск развития резистентности у пациентов мужского пола с дислипидемией. Также показано, что высокий уровень метилирования ДНК приводит к снижению экспрессии мРНК *GCK* [18].

### GNAQ

Входящий в состав тримерного комплекса G-белков белок Gαq, кодируемый геном *GNAQ*, отвечает за регулирование сигнальных путей. Активация белка происходит путём связывания комплекса G-белков с G-белковыми рецепторами, затем происходит соединение с гуанозинтрифосфатом, за счёт чего Gαq отделяется от комплекса и запускает сигнальные пути, влияющие на развитие и функции кровеносных сосудов<sup>3</sup>. Также *GNAQ* является медиатором меланопсина, который необходим для нормального развития сосудов сетчатки глаза у плода [46]. Аберрантная активность белка Gαq может привести к гипертрофии сердца, приводящей к сердечной недостаточности [47]. *GNAQ* также принимает участие в процессе агрегации тромбоцитов. Он задействован в секреции фактора Виллебранда, который обеспечивает прикрепление тромбоцитов к участку повреждённого сосуда [48]. Одно исследование посвящено выявлению ассоциации между уровнем метилирования нескольких CpG-участков гена и риску развития повторных ишемических событий на фоне приёма клопидогрела. Повторные ишемические события при приёме антиагрегантов — наиболее опасное последствие развития резистентности к препарату. Показано, что низкий уровень метилирования CpG 32-39 повышал риск развития повторных ишемических событий, однако механизм влияния уровня метилирования на эффективность терапии на данный момент не выяснен [19].

### P2Y12

Рецептор P2Y<sub>12</sub>, кодируемый одноименным геном, располагается на мембране тромбоцитов и играет важную роль в их агрегации. Под действием АДФ, высвобождаемого из повреждённых клеток или других активированных тромбоцитов, P2Y<sub>12</sub> передает сигнал по внутриклеточным путям, приводя к изменению формы тромбоцитов и активации [49]. Это происходит за счёт возбуждения гликопротеина IIb/IIIa (интегрин αIIbβ3), который связывает фибриноген и способствует склеиванию тромбоцитов между собой. Кроме

<sup>2</sup> CPIC® Guideline for Clopidogrel and CYP2C19. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-clopidogrel-and-cyp2c19>

<sup>3</sup> Ген GNAQ. ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия, 2019. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.genokarta.ru/gene/GNAQ>

того, активация P2Y<sub>12</sub> способствует вовлечению в процесс образования тромба ранее интактных тромбоцитов, так как происходит освобождение плотных гранул, в которых содержится, в том числе, серотонин. Рецептор является мишенью для антиагрегантов — антагонистов P2Y<sub>12</sub>, которые блокируют данный рецептор за счёт необратимого связывания с ним [50]. Влияние эпигенетических характеристик гена P2Y<sub>12</sub> на риск развития резистентности к антиагрегантам изучался в трех исследованиях. В каждом из них CpG-островки, у которых определялось метилирование, располагались в промоторе гена [17, 20, 21]. В двух из них обнаружена связь между уровнем метилирования промотора и риском развития резистентности к клопидогрелу. Во втором исследовании связь обнаружена только в группах пациентов, употребляющих алкоголь, курящих или тех, у кого концентрация альбумина в крови ниже 35 г/л. Кроме того, на уровень метилирования влияли некоторые клинические факторы, в том числе альбумин. Полученные данные позволяют предположить наличие распространённой для многих генов обратной корреляционной зависимости между уровнем метилирования промоторной области и транскрипционной активностью исследуемого рецепторного гена.

### PEAR1

Тромбоцитарный рецептор PEAR1 располагается на поверхности тромбоцитов и в  $\alpha$ -гранулах. Концентрация рецептора и его лиганда на поверхности клетки увеличивается при активации за счёт выхода из  $\alpha$ -гранул. Соединение рецептора на одном тромбоците и его лиганда на втором способствует образованию комплекса, состоящего из как минимум двух рецепторов, и приводит к фосфорилированию PEAR1. За счёт этого возникает каскад сигналов — в результате возбуждается фосфоинозитид-3-киназа, что приводит к увеличению активности интегрин  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 [51]. Последний является медиатором связывания как тромбоцитов между собой, так и тромбоцитов с фибриногеном, что приводит к формированию устойчивого тромба. Показано, что гиперметилирование CpG-сайтов гена ассоциировано с повышенной реактивностью тромбоцитов и риском развития повторного ишемического инсульта у пациентов, принимавших клопидогрел [22].

### PER3

PER3 является циркадным геном. Он экспрессируется в супрахиазматическом ядре и отвечает за ритмичность многих процессов в организме. Варианты гена, в частности разница в переменном числе tandemных повторов,

влияют на межиндивидуальную вариабельность времени наибольшей активности, риск развития психических расстройств, невизуальную реакцию на свет, мозговые и когнитивные реакции на потерю сна или циркадное смещение [52]. Также нарушение в работе данного гена негативно влияет на клеточные процессы, связанные с канцерогенезом: пролиферацией, клеточным циклом и апоптозом. В связи с этим мутации гена PER3 и снижение его экспрессии связаны с повышением риска онкологических заболеваний, в частности рака толстой кишки, рака простаты [53, 54]. Прямой связи между эффективностью антиагрегантов и PER3 не обнаружено, однако показано, что полиморфизм rs2797685 данного гена влияет на риск резистентности к клопидогрелу у пациентов, имеющих долю тромбоцитов в крови больше 0,19 [55]. В исследовании J. Yang и соавт. обнаружено, что уровень метилирования сайта cg22507406 отрицательно коррелирует с риском развития резистентности к клопидогрелу [13].

### PON1

Параоксоназа 1, кодируемая геном PON1, принадлежит к семейству ферментов параоксоназы. Синтезируется в печени и почках, после секретируется в кровоток, где связывается с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП). Участвует в метаболизме многих ксенобиотиков, и метаболизме липидов. Также ген способствует защите сосудов от атеросклероза за счёт липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП от окисления и уменьшения риска развития атеросклеротических повреждений [56]. Мутация в SNP L55M A>T ассоциирована с прогрессированием атеросклероза у пациентов с ИБС [57]. PON1 задействован во втором этапе метаболизма клопидогрела. Показано, что носительство замены Q192R связано с более высоким уровнем реактивности тромбоцитов у пациентов после нейроинтервенционной операции, принимавших клопидогрел [58]. Влияние уровня метилирования на эффективность и безопасность антиагрегантов изучалось в двух исследованиях. Гиперметилирование промотора ассоциировано со снижением риска развития резистентности к клопидогрелу [24]. В работе H.P. Lei и соавт. отмечается куда более редкое для клопидогрела по сравнению с тикагрелором и прасугрелом нежелательное явление — кровотечение. Показано, что гипометилирование пяти CpG сайтов (CpG -184, -170, -163, -161, -142 от сайта начала транскрипции) повышает риск кровотечения при приёме клопидогрела. Следовательно, их уровень метилирования прямо коррелирует с риском развития кровотечения — противоположным кровотечению нежелательному эффекту [23].

**PRG2**

Ген *PRG2* кодирует протеогликан 2. Белок является основным компонентом кристаллического ядра гранулы эозинофила, вероятно, он отчасти обуславливает защитную функцию эозинофилов от паразитов. Помимо этого, протеогликан 2 токсичен для грамположительных и грамотрицательных бактерий и клеток млекопитающих. Незрелый протеогликан 2, синтезируемый другими тканями, не обладает подобными свойствами, а отвечает за ингибирование протеолиза и активацию прогормонов [59]. Влияние уровня метилирования CpG-сайта данного гена на риск развития резистентности к клопидогрелу изучено в одном исследовании. Показано, что гиперметилирование cg15971518 снижает риск развития клопидогрела [13].

**TRAF3**

Фактор 3, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли, является представителем семейства TRAF. TRAF3 очень важен для функционирования Т-лимфоцитов. Он влияет на пролиферацию, выживание, дифференциацию и продукцию цитокинов Т-клеток [60]. Противоположную функцию он выполняет в В-лимфоцитах, где является ингибитором сигнальных путей, способствующих выживаемости и пролиферации клеток. Также он затрудняет распознавание антигенов и выработку антител путём сдерживания сигнализации рецептора В-клеток [61, 62]. Нарушение синтеза фактора приводит к иммунной дисрегуляции, которая может сопровождаться как рецидивирующими инфекциями, так и аутоиммунными заболеваниями и повышенным риском злокачественных новообразований В-лимфоцитов [63]. Показано, что низкий уровень метилирования ДНК гена в CpG-участке cg03548645 ассоциируется с более высокой агрегацией тромбоцитов во время терапии клопидогрелом. Влияние может быть объяснено тем, что белки семейства TRAF задействованы в передаче сигнала CD40, уровень которого выше у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Также показано, что он связан с терапевтическими вмешательствами, а снижение его экспрессии приводит к противовоспалительному эффекту [25].

**TXAS1**

Несмотря на структурное сходство тромбоксана А-синтазы 1 с другими представителями суперсемейства P450, функции он выполняет другие. Он играет важную роль в агрегации тромбоцитов, так как катализирует превращение простагландина H2 в тромбоксан А2, который участвует в вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов [64]. Замены в данном гене связаны с

сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими нарушениями. Так, мутация в g.139985896 C>T повышает риск ишемического инсульта [65]. Также мутация обеих копий гена приводит к гематодиафизарной дисплазии [66]. В работе J. Kim и соавт. не обнаружено статистически значимой разницы в уровне метилирования между группами пациентов, имевших и не столкнувшихся с резистентностью к клопидогрелу, однако, включение уровня метилирования *TXAS1* в математическую модель повышало ее достоверность [12].

**VTRNA2-1**

Продуктом гена *VTRNA2-1* является транскрипт РНК-полимеразы III. Он способен принимать две конформации РНК. Первая ингибирует фосфорилирование элемента клеточного ответа на стресс протеинкиназы R и субъединицы  $\alpha$  нижележащего эукариотического фактора инициации трансляции 2, участвующего в регуляции уровня синтеза белка в клетке. Вторая является псевдоингибитором протеинкиназы R в случае конкуренции с другими двухцепочечными молекулами РНК [67]. Он также играет роль в развитии онкологических заболеваний. Так, при остром миелоидном лейкозе *VTRNA2-1* действует как супрессор опухоли. Гипометилирование гена, приводящее к увеличению уровня экспрессии, прогнозирует лучшее течение данного заболевания [68]. Однако при раке шейки матки данный ген способствует пролиферации раковых клеток и снижению апоптоза [69]. В одном исследовании показано, что гиперметилирование cg04481923 данного гена понижает риск резистентности к клопидогрелу [13].

**Оценка достоверности доказательств**

Достоверность совокупности доказательств оценена с использованием подходов GRADE. В обзор включено 17 исследований, из которых 6 характеризовались низким риском систематической ошибки, набравших 7–9 баллов по шкале Ньюкасла-Оттавы, 11 — средним риском (4–6 баллов). Исследований с высоким риском не обнаружено.

Для ассоциации уровня метилирования промотора P2Y12 с риском развития резистентности к клопидогрелу (3 исследования, 2 с низким риском смещения) уровень уверенности оценён как умеренный. Снижение уверенности обусловлено гетерогенностью пороговых значений PRU и отсутствием единых стандартов оценки резистентности.

Для ассоциации метилирования CYP2C19 с эффективностью клопидогрела (2 исследования с низким риском) уровень уверенности оценён как умеренный, так как оба исследования

показали отрицательную корреляцию между уровнем метилирования гена и риском развития резистентности, но есть всего 2 исследования, в которых использовались разные критерии оценки резистентности.

Для ассоциации метилирования промотора ABCB1 с эффективностью клопидогрела уровень уверенности низкий, так как из двух исследований только в одном обнаружена связь между уровнем метилирования промотора и риском развития резистентности, а также использовались разные критерии оценки резистентности к препарату.

Для ассоциации метилирования промотора PON1 с эффективностью клопидогрела уровень уверенности низкий, так как в одном из двух исследований изучался нежелательный эффект, обратный резистентности — кровотечение.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Межиндивидуальные различия в эффективности антиагрегантов объясняются демографическими и клиническими особенностями пациентов лишь частично. В данном систематическом обзоре оценены 17 научных работ, изучающих связь между уровнем метилирования ДНК и риском развития резистентности к клопидогрелу. В 9 из них обнаружена непосредственная связь между уровнем метилирования и риском развития резистентности к клопидогрелу, в 5 статьях обнаружена связь между уровнем метилирования и риском возникновения нежелательных реакций: развитие кровотечений, рецидивы ишемических событий, неблагоприятный уровень реактивности тромбоцитов; в 3 не обнаружено прямой корреляции. В базе данных PubMed не найдено научных исследований, посвящённых влиянию данной эпигенетической модификации ДНК и эффективностью других антагонистов P2Y<sub>12</sub>, которые часто используются в клинической практике. В большинстве анализируемых исследований рассматривалась связь между эффективностью клопидогрела и генов, продукты которых связаны с его работой (см. табл. 1). К ним относятся гены ADME-агентов (от англ. Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, участвующих в абсорбции, распределении, метаболизме и выведении лекарств из организма), например, CYP2C19 — ключевого фермента для превращения пролекарства в действующее вещество, а также гены, связанные с агрегацией тромбоцитов, например, рецепторы P2Y<sub>12</sub> и PEAR1, ферменты, участвующие в превращении арахидоновой кислоты и другие. Но также обнаружено влияние на эффективность препарата уровня метилирования ДНК генов, которые непосредственно с агрегацией тромбоцитов и метаболизмом ксенобиотиков не связаны: циркадные гены, гены, отвечающие

за иммунную реакцию, липидный и углеводный обмен. Есть исследования, которые показывают, что у пациентов с СД 2 типа наблюдается более слабый ответ на клопидогрел [70]: возможно, это объясняется влиянием уровня метилирования генов, отвечающих за секрецию инсулина и метаболизм углеводов.

В случае генов, ассоциированных с функцией тромбоцитов (например, P2Y<sub>12</sub>), изменение уровня метилирования CpG-островков в регуляторных областях, коррелирующее с увеличением транскрипционной активности, может обуславливать снижение терапевтической эффективности клопидогрела. Обратная ситуация наблюдается с геном CYP2C19: эпигенетические изменения, приводящие к повышению его активности, снижали риск развития резистентности к клопидогрелу. Эти результаты согласуются с фармакогеномическими данными, когда однонуклеотидные замены, изменяющие активность гена, ассоциируются с эффективностью терапии или концентрацией препарата в плазме пациентов. Например, носительство мутантных аллелей CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3, о которых написано выше, снижает активность фермента и негативно влияет на эффективность клопидогрела. CYP2C19\*17, напротив, является аллелью с повышенной функцией. Носители данной мутации имеют высокий уровень биотрансформации клопидогрела в активный метаболит, но, если человек является носителем гаплотипа CYP2C19\*2/\*17 или CYP2C19\*3/\*17, он имеет сниженный уровень метаболизма клопидогрела<sup>4</sup>, а наличие мутации в rs12041331 гена PEAR2, которая снижает его активность, ассоциирована с более высоким терапевтическим эффектом при лечении клопидогрелом, прасугрелом или тикагрелором [71, 72]. Носительство мутантной аллели rs6809699, которое, вероятно, приводит к повышению активности PEAR2, связано с более высокой реактивностью тромбоцитов при приёме клопидогрела [73]. Это согласуется с результатом исследования, приведённого в разделе 3, где показано, что гипометилирование промотора, приводящее к повышению уровня экспрессии гена, негативно влияет на эффективность клопидогрела [9].

На данный момент невозможно объяснить механизм связи между генами, отвечающими за клеточный цикл, циркадный ритм и другие процессы, не связанные с образованием атеросклеротических бляшек, агрегацией тромбоцитов и метаболизмом антиагрегантов, и риском развития резистентности к антагонистам рецептора P2Y<sub>12</sub>.

<sup>4</sup> CPIC® Guideline for Clopidogrel and CYP2C19 : [электронный ресурс]. URL: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-clopidogrel-and-cyp2c19>

**Ограничения обзора**

Настоящий систематический обзор имеет ряд методологических ограничений. Наблюдается гетерогенность критериев определения резистентности к клопидогрелу: в большинстве исследований пациента признавали резистентным к клопидогрелу при PRU >240, но были и другие показатели, например PRI >75% [15], или PRU >208, что затрудняет прямое сопоставление результатов исследования. Также в ходе анализируемых исследований не произведено измерение уровня метилирования в динамике [74]. Возможно, в ходе длительного приёма антиагрегантов уровень метилирования генов также меняется, что может привести и к изменению ответа на терапию, например, возникновение резистентности или кровотечения при длительном приёме препарата.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В большинстве исследований выявлена связь между уровнем метилирования гена, ответственного за агрегацию тромбоцитов или метаболизм антиагрегантов, приводящая к изменению его активности, и эффективностью терапии антагонистами P2Y<sub>12</sub>. Также есть данные о связи между уровнем метилирования других генов и эффективностью терапии, однако их в дальнейшем необходимо проверить. Также нужны исследования по влиянию уровня метилирования на эффективность терапии антагонистами P2Y<sub>12</sub> нового поколения. Включение эпигенетических биомаркёров в диагностическую панель наряду с генетическими маркёрами может позволить более точно предсказывать ответ на антиагрегантную терапию у пациентов.

**ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА**

Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тематика государственного задания «Разработка фармакогенетической тест-системы для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов кардиологического и психиатрического профилей» (ЕГИСУ НИОКТР И124020600064-1).

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**АВТОРСКИЙ ВКЛАД**

Тучкова С.Н. — сбор данных, анализ данных, написание черновика рукописи, визуализация; Абдулаев Ш.П. — сбор данных, анализ данных, написание черновика рукописи; Денисенко Н.П. — пересмотр и редактирование рукописи; Мирзаев К.Б. — определение концепции, методология, пересмотр и редактирование рукописи; Сычев Д.А. — научное руководство, пересмотр и редактирование рукописи.

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

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Кузьмина И.М., Мархулия Д.С., Попугаев К.А., Киселев К.В. Антиагрегантная терапия при остром коронарном синдроме // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». — 2021. — Т. 10, № 4. — С. 769–777. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-769-777. EDN: EJCORD
2. Староверов И.И., Меркулова И.А., Аветисян Э.А. Опыт применения прасугрела при лечении больных с острым коронарным синдромом // Кардиология. — 2019. — Т. 59, № 6. — С. 18–25. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.n544. EDN: PQQPQAG
3. Damman P., Woudstra P., Kuijt W.J., de Winter R.J., James S.K. P2Y<sub>12</sub> platelet inhibition in clinical practice // J Thromb Thrombolysis. — 2012. — Vol. 33, No. 2. — P. 143–153. DOI: 10.1007/s11239-011-0667-5
4. Szummer K., Montez-Rath M.E., Alfredsson J., Erlinge D., Lindahl B., Hofmann R., Ravn-Fischer A., Svensson P., Jernberg T. Comparison Between Ticagrelor and Clopidogrel in Elderly Patients With an Acute Coronary Syndrome: Insights From the SWEDEHEART Registry // Circulation. — 2020. — Vol. 142, No. 18. — P. 1700–1708. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050645
5. Bergh N., Myrdal A., Nivedahl P., Petzold M., Zarin S., Wartenberg C., Wallerstedt S.M. Efficacy and Safety of Clopidogrel Versus Ticagrelor as Part of Dual Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndrome—A Systematic Review and Meta-analysis // J Cardiovasc Pharmacol. — 2022. — Vol. 79, No. 5. — P. 620–631. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001233
6. Bates E.R., Lau W.C., Angiolillo D.J. Clopidogrel-drug interactions // J Am Coll Cardiol. — 2011. — Vol. 57, No. 11. — P. 1251–1263. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.024
7. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A., Jüni P., Kastrati A., Kolh P., Mauri L., Montalescot G., Neumann F.J., Petricevic M., Roffi M., Steg P.G., Windecker S., Zamorano J.L., Levine G.N.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. — 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur Heart J. — 2018. — Vol. 39, No. 3. — P. 213–260. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419

8. Шахматова О.О., Панченко Е.П. Прасургрел: вопросы практикующих врачей // Атеротромбоз. – 2019. – № 1. – С. 148–158. DOI: 10.21518/2307-1109-2019-1-148-158. EDN: FWXMNL
9. Su J., Yu Q., Zhu H., Li X., Cui H., Du W., Ji L., Tong M., Zheng Y., Xu H., Zhang J., Zhu Y., Xia Y., Liu T., Yao Q., Yang J., Chen X., Yu J. The risk of clopidogrel resistance is associated with ABCB1 polymorphisms but not promoter methylation in a Chinese Han population // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, No. 3. – P. e0174511. DOI: 10.1371/journal.pone.0174511
10. Yang J., Zhou J.S., Zhao Y.X., Yang Z.H., Zhao H.D., Zhang Y.D., Zou J.J. ABCB1 hypomethylation is associated with decreased antiplatelet effects of clopidogrel in Chinese ischemic stroke patients // Pharmazie. – 2015. – Vol. 70, No. 2. – P. 97–102.
11. Yang J., Zhou J.S., Zhang Y.D., Tian Y.Y., Zou J.J. The association of ABCC3 promoter methylation with clopidogrel response in Chinese ischemic stroke patients // Pharmazie. – 2014. – Vol. 69, No. 10. – P. 764–768.
12. Kim J., Shin B.S., Kim D.H., Shin D.I., Ahn S.H., Kim J.G., Ryu S.H., Moon H.R., Kang H.G., Jeong H., Yum K.S., Chae H.Y., Kim D.H., Kang K., Kim J. Molecular genomic and epigenomic characteristics related to aspirin and clopidogrel resistance // BMC Med Genomics. – 2024. – Vol. 17, No. 1. – P. 166. DOI: 10.1186/s12920-024-01936-1
13. Yang J., Yu Q., Xu Z., Zheng N., Zhong J., Li J., Liu Y., Xu H., Su J., Ji L., Chen X. Clopidogrel resistance is associated with DNA methylation of genes from whole blood of humans // Front Genet. – 2021. – Vol. 12. – P. 583215. DOI: 10.3389/fgene.2020.583215
14. Song P.Y., Li M.P., Peng L.M., Chen X.P. CD80 DNA methylation and single-nucleotide polymorphism associated with clopidogrel response: a whole-genome DNA methylation analysis in acute coronary syndrome // Res Pract Thromb Haemost. – 2023. – Vol. 7, No. 2. – P. 100093. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100093
15. Li J., Yang J., Yu Q., Chen L., Shi X., Su J., Zhu K. The DNAm levels of CREB5 (cg11301281) were associated with clopidogrel resistance // J Clin Lab Anal. – 2022. – Vol. 36, No. 10. – P. e24690. DOI: 10.1002/jcla.24690
16. Giantini A., Timan I.S., Dharma R., Sukmawan R., Setiabudy R., Alwi I., Harahap A.R., Listiyansih E., Partakusuma L.G., Tansir A.R., Sahar W., Hidayat R. The role of clopidogrel resistance-related genetic and epigenetic factors in major adverse cardiovascular events among patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention // Front Cardiovasc Med. – 2023. – Vol. 12. – P. 1027892. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1027892
17. Sukmawan R., Hoetama E., Suridanda Danny S., Giantini A., Listiyansih E., Gilang Rejeki V., Aziz Alkatiri A., Firdaus I. Increase in the risk of clopidogrel resistance and consequent TIMI flow impairment by DNA hypomethylation of CYP2C19 gene in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI) // Pharmacol Res Perspect. – 2021. – Vol. 9, No. 2. – P. e00738. DOI: 10.1002/prp2.738
18. Su J., Zheng N., Li Z., Huangfu N., Mei L., Xu X., Zhang L., Chen X. Association of GCK gene DNA methylation with the risk of clopidogrel resistance in acute coronary syndrome patients // J Clin Lab Anal. – 2020. – Vol. 34, No. 2. – P. e23040. DOI: 10.1002/jcla.23040
19. Li D., Ling X., Li X., Wei H., Zhao Z., Li X., Ma N. Association between GNAQ Gene DNA Methylation and Vascular Recurrence in Patients with Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack // Cerebrovasc Dis. – 2022. – Vol. 51, No. 6. – P. 712–721. DOI: 10.1159/000524416
20. Su J., Li X., Yu Q., Liu Y., Wang Y., Song H., Cui H., Du W., Fei X., Liu J., Lin S., Wang J., Zheng W., Zhong J., Zhang L., Tong M., Xu J., Chen X. Association of P2Y12 gene promoter DNA methylation with the risk of clopidogrel resistance in coronary artery disease patients // Biomed Res Int. – 2014. – Vol. – 2014. – P. 450814. DOI: 10.1155/2014/450814
21. Li X.G., Ma N., Wang B., Li X.Q., Mei S.H., Zhao K., Wang Y.J., Li W., Zhao Z.G., Sun S.S., Miao Z.R. The impact of P2Y12 promoter DNA methylation on the recurrence of ischemic events in Chinese patients with ischemic cerebrovascular disease // Sci Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 34570. DOI: 10.1038/srep34570
22. Yang J., Bao Z., Hu G., Luo X., Zhao Z. Impact of platelet endothelial aggregation receptor 1 genotypes and DNA methylation on platelet reactivity in patients with recurrent ischemic stroke treated with clopidogrel // Arch Med Sci. – 2023. – Vol. 19, No. 2. – P. 518–522. DOI: 10.5114/aoms/159180
23. Lei H.P., Yu X.Y., Wu H., Kang Y.H., Zhong W.P., Cai L.Y., Zhang M.Z., Chen J.Y., Mai L.P., Ding Q.S., Yang M., Zhong S.L. Effects of PON1 Gene Promoter DNA Methylation and Genetic Variations on the Clinical Outcomes of Dual Antiplatelet Therapy for Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention // Clin Pharmacokinet. – 2018. – Vol. 57, No. 7. – P. 817–829. DOI: 10.1007/s40262-017-0595-4
24. Su J., Li J., Yu Q., Xu X., Wang J., Yang J., Li X., Chen X. Association of PON1 gene promoter DNA methylation with the risk of Clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease // J Clin Lab Anal. – 2019. – Vol. 33, No. 5. – P. e22867. DOI: 10.1002/jcla.22867
25. Gallego-Fabrega C., Carrera C., Reny J.L., Fontana P., Slowik A., Pera J., Pezzini A., Serrano-Heras G., Segura T., Martí-Fàbregas J., Muñoz E., Cullerell N., Montaner J., Krupinski J., Fernandez-Cadenas I. TRAF3 Epigenetic Regulation Is Associated With Vascular Recurrence in Patients With Ischemic Stroke // Stroke. – 2016. – Vol. 47, No. 5. – P. 1180–1186. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012237
26. Hidayat R., Nabilah R.A., Fisher M., Aninditha T., Kurniawan M., Estiasari R., Indrawati L.A., Safri A.Y., Mesiano T., Rasyid A., Harris S. The association between abcb1 gene polymorphism and clopidogrel response variability in stroke ischemic: a cross sectional study // BMC Neurol. – 2024. – Vol. 24, No. 1. – P. 216. DOI: 10.1186/s12883-024-03723-y
27. Luchessi A.D., Silbiger V.N., Cerda A., Hirata R.D., Carracedo A., Brion M., Iñiguez A., Bravo M., Bastos G., Sousa A.G., Hirata M.H. Increased clopidogrel response is associated with ABCC3 expression: a pilot study // Clin Chim Acta. – 2012. – Vol. 413, No. 3-4. – P. 417–421. DOI: 10.1016/j.cca.2011.10.018
28. Kaur G., Jalagadugula G., Mao G., Rao A.K. RUNX1/core binding factor A2 regulates platelet 12-lipoxygenase gene (ALOX12): studies in human RUNX1 haploinsufficiency // Blood. – 2010. – Vol. 115, No. 15. – P. 3128–3135. DOI: 10.1182/blood-2009-04-214601

29. Mitsui T., Makino S., Tamiya G., Sato H., Kawakami Y., Takahashi Y., Meguro T., Izumino H., Sudo Y., Norota I., Ishii K., Hayasaka K. ALOX12 mutation in a family with dominantly inherited bleeding diathesis // *J Hum Genet.* – 2021. – Vol. 66, No. 8. – P. 753–759. DOI: 10.1038/s10038-020-00887-6
30. Fathollahpour A., Abyaneh F.A., Darabi B., Ebrahimi M., Kooti W., Kalmarzi R.N. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease Polymorphisms; a review study // *Gene.* – 2023. – Vol. 870. – P. 147326. DOI: 10.1016/j.gene.2023.147326
31. Soeda S., Honda O., Fujii N., Shimeno H. Effect of 15-hydroperoxyeicosatetraenoic acid on the fibrinolytic factor release and the antithrombin binding of vascular endothelial cells // *Biol Pharm Bull.* – 1997. – Vol. 20, No. 1. – P. 15–19. DOI: 10.1248/bpb.20.15
32. Vedelago H.R., Mahadevappa V.G. Differential effects of 15-HPETE on arachidonic acid metabolism in collagen-stimulated human platelets // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1988. – Vol. 150, No. 1. – P. 177–184. DOI: 10.1016/0006-291x(88)90502-5
33. Mir M.A. Developing Costimulatory Molecules for Immunotherapy of Diseases. India; 2015. 320 p.
34. Yu Q., Cho M.S., Thiagarajan P., Aung F.M., Sood A.K., Afshar-Kharghan V. A small amount of cyclooxygenase 2 (COX2) is constitutively expressed in platelets // *Platelets.* – 2017. – Vol. 28, No. 1. – P. 99–102. DOI: 10.1080/09537104.2016.1203406
35. Khan A.A., Iadarola M., Yang H.Y., Dionne R.A. Expression of COX-1 and COX-2 in a clinical model of acute inflammation // *J Pain.* – 2007. – Vol. 8, No. 4. – P. 349–354. DOI: 10.1016/j.jpain.2006.10.004
36. Цепелев В.Ю., Покровский М.В., Покровская Т.Г., Корокин М.В., Черноморцева Е.С. Роль антиагрегантных препаратов в коррекции эндотелиальной дисфункции // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2009. – № 4. – С. 149–152. EDN: KXNDDR
37. Nomura N., Zu Y.L., Maekawa T., Tabata S., Akiyama T., Ishii S. Isolation and characterization of a novel member of the gene family encoding the cAMP response element-binding protein CRE-BP1 // *J Biol Chem.* – 1993. – Vol. 268, No. 6. – P. 4259–4266.
38. Hwang J.H., Seo J.H., Beshiri M.L., Wankowicz S., Liu D., Cheung A., Li J., Qiu X., Hong A.L., Botta G., Golumb L., Richter C., So J., Sandoval G.J., Giacomelli A.O., Ly S.H., Han C., Dai C., Pakula H., Sheahan A., Piccioni F., Gjoerup O., Loda M., Sowalsky A.G., Ellis L., Long H., Root D.E., Kelly K., Van Allen E.M., Freedman M.L., Choudhury A.D., Hahn W.C. CREB5 Promotes Resistance to Androgen-Receptor Antagonists and Androgen Deprivation in Prostate Cancer // *Cell Rep.* – 2019. – Vol. 29, No. 8. – P. 2355–2370.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.10.068
39. He S., Deng Y., Liao Y., Li X., Liu J., Yao S. CREB5 promotes tumor cell invasion and correlates with poor prognosis in epithelial ovarian cancer // *Oncol Lett.* – 2017. – Vol. 14, No. 6. – P. 8156–8161. DOI: 10.3892/ol.2017.7234
40. Wu Z., Wang X., Wu H., Du S., Wang Z., Xie S., Zhang R., Chen G., Chen H. Identification of CREB5 as a prognostic and immunotherapeutic biomarker in glioma through multi-omics pan-cancer analysis // *Comput Biol Med.* – 2024. – Vol. 173. – P. 108307. DOI: 10.1016/j.compbimed.2024.108307
41. Pereira N.L., Rihal C.S., So D.Y.F., Rosenberg Y., Lennon R.J., Mathew V., Goodman S.G., Weinsilboum R.M., Wang L., Baudhuin L.M., Lerman A., Hasan A., Iturriaga E., Fu Y.P., Geller N., Bailey K., Farkouh M.E. Clopidogrel Pharmacogenetics // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2019. – Vol. 12, No. 4. – P. e007811. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007811
42. Matschinsky F.M. Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51, Suppl. 3. – P. S394–S404. DOI: 10.2337/diabetes.51.2007.s394
43. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., Иванова О.Н., Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О., Петеркова В.А., Дедов И.И. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России // *Проблемы эндокринологии.* – 2015. – Т. 61, № 5. С. 14–25. DOI: 10.14341/probl201561514-25. EDN: VLIJVV
44. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Неиммунный сахарный диабет у детей, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (GCK-MODY): анализ данных 144 пациентов // *Сахарный диабет.* – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 145–154. DOI: 10.14341/DM12819. EDN: VRYALM
45. Ferreira J.L., Angiolillo D.J. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123, No. 7. – P. 798–813. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913376
46. Lucas J.A., Schmidt T.M. Cellular properties of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells during postnatal development // *Neural Dev.* – 2019. – Vol. 14, No. 1. – P. 8. DOI: 10.1186/s13064-019-0132-2
47. Kolpakov M.A., Tilley D.G., Sabri A. Gαq Signaling in the Regulation of Autophagy and Heart Failure // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2017. – Vol. 69, No. 4. – P. 212–214. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000471
48. Rusu L., Andreeva A., Visintine D.J., Kim K., Vogel S.M., Stojanovic-Terpo A., Chernaya O., Liu G., Bakhshi F.R., Haberichter S.L., Iwanari H., Kusano-Arai O., Suzuki N., Hamakubo T., Kozasa T., Cho J., Du X., Minshall R.D. G protein-dependent basal and evoked endothelial cell vWF secretion // *Blood.* – 2014. – Vol. 123, No. 3. – P. 442–450. DOI: 10.1182/blood-2013-03-489351
49. Li X., Zhang G., Cao X. The Function and Regulation of Platelet P2Y12 Receptor // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2023. – Vol. 37, No. 1. – P. 199–216. DOI: 10.1007/s10557-021-07229-4
50. Cattaneo M. P2Y12 receptors: structure and function // *J Thromb Haemost.* – 2015. – Vol. 13, Suppl. 1. – P. S10–S16. DOI: 10.1111/jth.12952
51. Kauskot A., Di Michele M., Loyen S., Freson K., Verhamme P., Hoylaerts M.F. A novel mechanism of sustained platelet αIIbβ3 activation via PEAR1 // *Blood.* – 2012. – Vol. 119, No. 17. – P. 4056–4065. DOI: 10.1182/blood-2011-11-392787
52. Archer S.N., Schmidt C., Vandewalle G., Dijk D.J. Phenotyping of PER3 variants reveals widespread effects on circadian preference, sleep regulation, and health // *Sleep Med Rev.* – 2018. – Vol. 40. – P. 109–126. DOI: 10.1016/j.smr.2017.10.008
53. Wang X., Yan D., Teng M., Fan J., Zhou C., Li D., Qiu G., Sun X., Li T., Xing T., Tang H., Peng X., Peng Z. Reduced expression of PER3 is associated with

- incidence and development of colon cancer // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 19, No. 9. – P. 3081–3088. DOI: 10.1245/s10434-012-2279-5
54. Hinoura T., Mukai S., Kamoto T., Kuroda Y. PER3 polymorphisms and their association with prostate cancer risk in Japanese men // *J Prev Med Hyg.* – 2021. – Vol. 62, No. 2. – P. E489–E495. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1865
55. Zheng N., Yin F., Yu Q., Zhong J., Yang J., Xu Z., Su J., Chen X. Associations of PER3 polymorphisms with clopidogrel resistance among Chinese Han people treated with clopidogrel // *J Clin Lab Anal.* – 2021. – Vol. 35, No. 4. – P. e23713. DOI: 10.1002/jcla.23713
56. Боровкова Е.И., Антипова Н.В., Корнеенко Т.В., Шапаронов М.И., Боровков И.М. Параоксоназа: универсальный фактор антиоксидантной защиты организма человека // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2017. – Т. 72, № 1. – С. 5–10. DOI: 10.15690/vramn764. EDN: YFYIPX
57. Мартынович Т.В., Акимова Н.С., Аристарин М.А. Взаимосвязь полиморфизма генов ABCA1, APOC3 и PON1 с выраженностью атеросклероза и течением хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* – 2014. – Т. 4, № 3. – С. 230. EDN: SBLSZB
58. Tanaka K., Matsumoto S., Ainiding G., Nakahara I., Nishi H., Hashimoto T., Ohta T., Sadamasa N., Ishibashi R., Gomi M., Saka M., Miyata H., Watanabe S., Okata T., Sonoda K., Koge J., Iinuma K.M., Furuta K., Nagata I., Matsuo K., Matsushita T., Isobe N., Yamasaki R., Kira J.I. PON1 Q192R is associated with high platelet reactivity with clopidogrel in patients undergoing elective neurointervention: A prospective single-center cohort study // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, No. 8. – P. e0254067. DOI: 10.1371/journal.pone.0254067
59. Weyer K., Glerup S. Placental regulation of peptide hormone and growth factor activity by proMBP // *Biol Reprod.* – 2011. – Vol. 84, No. 6. – P. 1077–1086. DOI: 10.1095/biolreprod.110.090209
60. Hornick E.L., Bishop G.A. TRAF3: Guardian of T lymphocyte functions // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1129251. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1129251
61. Whillock A.L., Ybarra T.K., Bishop G.A. TNF receptor-associated factor 3 restrains B-cell receptor signaling in normal and malignant B cells // *J Biol Chem.* – 2021. – Vol. 296. – P. 100465. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100465
62. Bishop G.A., Stunz L.L., Hostager B.S. TRAF3 as a Multifaceted Regulator of B Lymphocyte Survival and Activation // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2161. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02161
63. Rae W., Sowerby J.M., Verhoeven D., Youssef M., Kotagiri P., Savinykh N., Coomber E.L., Boneparth A., Chan A., Gong C., Jansen M.H., du Long R., Santilli G., Simeoni I., Stephens J., Wu K., Zinicola M., Allen H.L., Baxendale H., Kumararatne D., Gkrania-Klotsas E., Scheffler Mendoza S.C., Yamazaki-Nakashimada M.A., Ruiz L.B., Rojas-Maruri C.M., Lugo Reyes S.O., Lyons P.A., Williams A.P., Hodson D.J., Bishop G.A., Thrasher A.J., Thomas D.C., Murphy M.P., Vyse T.J., Milner J.D., Kuijpers T.W., Smith K.G.C. Immunodeficiency, autoimmunity, and increased risk of B cell malignancy in humans with TRAF3 mutations // *Sci Immunol.* – 2022. – Vol. 7, No. 74. – P. eabn3800. DOI: 10.1126/sciimmunol.abn3800
64. Pahl A. Thromboxane-A Synthase // *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference.* – 2008. – P. 1–6.
65. Peng J., Lu F., Zhong M., Zhao Y., Wang Z., Zhang W. TBXAS1 Gene Polymorphism Is Associated with the Risk of Ischemic Stroke of Metabolic Syndrome in a Chinese Han Population // *Dis Markers.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 9717510. DOI: 10.1155/2022/9717510
66. Geneviève D., Proulle V., Isidor B., Bellais S., Serre V., Djouadi F., Picard C., Vignon-Savoye C., Bader-Meunier B., Blanche S., de Vernejoul M.C., Legeai-Mallet L., Fischer A.M., Le Merrer M., Dreyfus M., Gaussem P., Munnich A., Cormier-Daire V. Thromboxane synthase mutations in an increased bone density disorder (Ghosal syndrome) // *Nat Genet.* – 2008. – Vol. 40, No. 3. – P. 284–286. DOI: 10.1038/ng.2007.66
67. Calderon B.M., Conn G.L. Human noncoding RNA 886 (nc886) adopts two structurally distinct conformers that are functionally opposing regulators of PKR // *RNA.* – 2017. – Vol. 23, No. 4. – P. 557–566. DOI: 10.1261/rna.060269.116
68. Treppendahl M., Qiu X., Sogaard A., Yang X., Nandrup-Bus C., Hother C., Andersen M., Kjeldsen L., Möllgård L., Hellström-Lindberg E., Jendholm J., Porse B., Jones P., Liang G., Grønbæk K. Allelic methylation levels of the noncoding VTRNA2-1 located on chromosome 5q31.1 predict outcome in AML // *Blood.* – 2012. – Vol. 119, No. 1. – P. 206–216. DOI: 10.1182/blood-2011-06-362541
69. Kong L., Zhao Q., Wang Y., Zhou P., Zou B., Zhang Y. Regulation of p53 expression and apoptosis by vault RNA2-1-5p in cervical cancer cells // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6, No. 30. – P. 28371–28388. DOI: 10.18632/oncotarget.4948
70. Schuette C., Steffens D., Witkowski M., Stellbaum C., Bobbert P., Schultheiss H.P., Rauch U. The effect of clopidogrel on platelet activity in patients with and without type-2 diabetes mellitus: a comparative study // *Cardiovasc Diabetol.* – 2015. – Vol. 14. – P. 15. DOI: 10.1186/s12933-015-0182-7
71. Xiang Q., Zhou S., Lewis J.P., Shuldiner A.R., Ren G., Cui Y. Genetic Variants of PEAR1 are Associated with Platelet Function and Antiplatelet Drug Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Curr Pharm Des.* – 2017. – Vol. 23, No. 44. – P. 6815–6827. DOI: 10.2174/1381612823666170817122043
72. Li M., Hu Y., Wen Z., Li H., Hu X., Zhang Y., Zhang Z., Xiao J., Tang J., Chen X. Association of PEAR1 rs12041331 polymorphism and pharmacodynamics of ticagrelor in healthy Chinese volunteers // *Xenobiotica.* – 2017. – Vol. 47, No. 12. – P. 1130–1138. DOI: 10.1080/00498254.2016.1271962
73. Zhang Y.J., Li D.J., Li Z.Y., Hu X.L., Li H., Ma Q.L., Chen X.P. Influence of genetic polymorphisms in P2Y12 receptor signaling pathway on antiplatelet response to clopidogrel in coronary heart disease // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 575. DOI: 10.1186/s12872-022-02988-w
74. Steiger H., Booij L., Kahan E., McGregor K., Thaler L., Fletcher E., Labbe A., Joobor R., Israël M., Szyf M., Agellon L.B., Gauvin L., St-Hilaire A., Rossi E. A longitudinal, epigenome-wide study of DNA methylation in anorexia nervosa: results in actively ill, partially weight-restored, long-term remitted and non-eating-disordered women // *J Psychiatry Neurosci.* – 2019. – Vol. 44, No. 3. – P. 205–213. DOI: 10.1503/jpn.170242

**АВТОРЫ**

**Тучкова Светлана Николаевна** — младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; младший научный сотрудник отдела фармакогенетики и персонализированной терапии Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. ORCID ID: 0009-0001-2744-2752. E-mail: svetlana.tuch1998@gmail.com

**Абдуллаев Шерзод Пардабоевич** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; старший научный сотрудник отдела фармакогенетики и персонализированной терапии Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. ORCID ID: 0000-0001-9001-1499. E-mail: abdullaevsp@gmail.com

**Денисенко Наталья Павловна** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры

клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; старший научный сотрудник Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. ORCID: 0000-0003-3278-5941. E-mail: natalypilipenko3990@gmail.com

**Мирзаев Карин Бадавиевич** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заместитель руководителя Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского. ORCID ID: 0000-0002-9307-4994. E-mail: karin05doc@yandex.ru

**Сычев Дмитрий Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; руководитель Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии», ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского; академик РАН ORCID ID: 0000-0002-4496-3680. E-mail: dimasychev@mail.ru

УДК 615.015.32



## Низкопотенцированные гомеопатические препараты: исторический обзор и сравнительный анализ с аллопатическим и фитотерапевтическим подходами

С.К. Зырянов<sup>1,2</sup>, А.Б. Строк<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Министерства образования и науки Российской Федерации,  
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>2</sup> Городское бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»,  
Россия, 127015, г. Москва, ул. Писцовая, д. 10

<sup>3</sup> Российская детская клиническая больница — филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Россия, 119571, г. Москва, Ленинский проспект, д. 117, к. 1

E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Получена 10.03.2026

После рецензирования 20.05.2026

Принята к печати 05.06.2026

Актуальность работы обусловлена сохраняющейся дискуссией о месте гомеопатических препаратов в системе доказательной медицины, а также необходимостью разграничения подходов к низким и высоким разведениям.

**Цель.** Систематизировать информацию о применении низких гомеопатических разведений; провести сравнительную групповую характеристику низкопотенцированных гомеопатических препаратов с аллопатическими и фитотерапевтическими препаратами; определить перспективные направления для дальнейших исследований.

**Материалы и методы.** Осуществлен анализ данных, включающий исторические сведения, теоретические концепции, экспериментальные и клинические исследования, а также нормативно-правовые и регуляторные документы. Выделены ключевые этапы и стратегии применения гомеопатических средств в различных разведениях. Поиск литературы проводился в электронных базах PubMed/MEDLINE, eLIBRARY за период с 1990 по 2025 гг. Использовались такие запросы, как «low dilutions homeopathy», «low potency homeopathy», «homotoxicology», «ultra-high dilutions», «гомеопатические низкие потенции», «антигомтоксическая терапия». В обзор включались оригинальные экспериментальные исследования низкопотенцированных гомеопатических препаратов, клинические исследования комплексных гомеопатических препаратов, систематические обзоры и метаанализы, исторические и теоретические работы, посвященные гомеопатии, физико-химические исследования гомеопатических разведений, регуляторные документы и экономические обзоры. Из обзора исключались исследования, посвященные высоким и сверхвысоким разведениям без сравнения с низкими потенциями; отдельные клинические случаи; тезисы конференций; работы, в которых отсутствовало четкое указание на использованную потенцию.

**Результаты.** По основным фармакологическим критериям низкопотенцированные комплексные препараты занимают промежуточное положение между классической гомеопатией с одной стороны и аллопатическими/фитотерапевтическими средствами с другой. Их эффекты могут иметь рациональное объяснение в рамках гормезиса и прямого действия малых доз. Существуют отдельные РКИ, демонстрирующие эффективность комплексных препаратов, однако общий уровень доказательств остается ниже, чем для аллопатических препаратов. Для формулировки окончательных выводов о месте низкопотенцированных гомеопатических препаратов необходимы масштабные методологически безупречные клинические исследования, а также продолжение поисков подтверждения их механизмов действия, в частности, в области нанофармакологии.

**Заключение.** Путь к широкому применению низкопотенцированных гомеопатических средств в современной медицине лежит через нормативное разделение низких и высоких гомеопатических разведений, проведение качественных клинических исследований с жесткими конечными точками.

**Ключевые слова:** гомеопатические препараты; фитотерапия; низкопотенцированные препараты; аллопатия; эффективность; сравнительный анализ; доказательная медицина; нормативные подходы

**Список сокращений:** ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; WHA — World Health Assembly Всемирная ассамблея здравоохранения; ТКМ — традиционная, комплементарная и интегративная медицина; ОХЛП — общая характеристика лекарственного препарата; АДВ — активное действующее вещество; ЯМР — ядерно-магнитный резонанс; РКИ — рандомизированные контролируемые исследования; РИНЦ — Российский индекс научного цитирования.

**Для цитирования:** С.К. Зырянов, А.Б. Строк. Низкопотенцированные гомеопатические препараты: исторический обзор и сравнительный анализ с аллопатическим и фитотерапевтическим подходами. *Фармация и фармакология*. 2026;14(3):236-247. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-3-236-247

© С.К. Зырянов, А.Б. Строк, 2026

**For citation:** S.K. Zyryanov, A.B. Strok. Low-potential homeopathic medicines: historical review and comparative analysis with allopathic and phytotherapeutic approaches. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(3):236-247. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-3-236-247

# Low-potential homeopathic medicines: historical review and comparative analysis with allopathic and phytotherapeutic approaches

S.K. Zyryanov<sup>1,2</sup>, A.B. Strok<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University,  
6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, Russia, 117198

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 24,  
10 Pistsovaya Str., Moscow, Russia, 127015

<sup>3</sup> Russian Children's Clinical Hospital — branch of the Pirogov Russian National Research Medical University,  
117 Leninsky Ave., room 1, Moscow, Russia, 119571

E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Received 10 March 2026

After peer review 20 May

Accepted 05 June 2026

The relevance of the work is due to the ongoing discussion about the place of homeopathic medicines in the system of evidence-based medicine, as well as the need to distinguish approaches to low and high dilutions.

**The aim.** To systematize information on the use of low homeopathic dilutions; to conduct a comparative group characterization of low-potential homeopathic medicines with allopathic and phytotherapeutic drugs; to identify promising areas for further research.

**Materials and methods.** The data was analyzed, including historical information, theoretical concepts, experimental and clinical studies, as well as regulatory and regulatory documents. The key stages and strategies of using homeopathic remedies in various dilutions are highlighted. The literature was searched in the electronic databases PubMed/MEDLINE, eLibrary for the period from 1990 to 2025. Queries such as “low dilutions homeopathy”, “low potency homeopathy”, “homotoxicology”, “ultra-high dilutions”, “homeopathic low potencies”, “antihomotoxic therapy” were used. The review included original experimental studies of low-potential homeopathic medicines, clinical studies of complex homeopathic medicines, systematic reviews and meta-analyses, historical and theoretical works on homeopathy, physico-chemical studies of homeopathic dilutions, regulatory documents and economic reviews. The review excluded studies on high and ultra-high dilutions without comparison with low potentials; individual clinical cases; conference abstracts; works in which there was no clear indication of the potency used.

**Results.** According to the main pharmacological criteria, low-potential complex preparations occupy an intermediate position between classical homeopathy on the one hand and allopathic/phytotherapeutic agents on the other. Their effects may have a rational explanation within the framework of hormesis and the direct action of small doses. There are separate RCTs demonstrating the effectiveness of complex drugs, but the overall level of evidence remains lower than for allopathic drugs. In order to formulate definitive conclusions about the place of low-potential homeopathic medicines, large-scale methodologically impeccable clinical studies are needed, as well as continuing the search for confirmation of their mechanisms of action, in particular, in the field of nanopharmacology.

**Conclusion.** The path to the widespread use of low-potential homeopathic remedies in modern medicine lies through the normative separation of low and high homeopathic dilutions, conducting high-quality clinical trials with rigid endpoints.

**Keywords:** homeopathic medicines; phytotherapy; low-potency medicines; allopathy; effectiveness; comparative analysis; evidence-based medicine; regulatory approaches

**Abbreviations:** WHO — World Health Organization; WHA — World Health Assembly World Health Assembly; TKIM — traditional, complementary and integrative medicine; OHLP — general characteristics of the drug; ADV — active ingredient; NMR — nuclear magnetic resonance; RCT — randomized controlled trials; RSCI — Russian Science Citation Index.

## ВВЕДЕНИЕ

Современная клиническая фармакология и регуляторная практика сталкиваются со сложной дилеммой, связанной с гомеопатическими препаратами. В настоящее время сама принадлежность лекарственного средства к классу гомеопатических препаратов у значительной части врачей вызывает много вопросов и препятствует дальнейшему использованию этих средств в клинической практике. Данная позиция совершенно объяснима и понятна в отношении препаратов сверхвысоких

разведений (потенций), механизм действия которых необъясним с позиций классической фармакокинетики и молекулярной биологии, что вызывает обоснованный научный скепсис [1, 2]. С другой стороны, существует обширный пласт низкопотенцированных препаратов (ниже D8/C2), содержащих измеримые и часто фармакологически значимые количества активных веществ, которые используются в клинической практике [3, 4]. Данный факт создаёт терминологическую, методологическую и регуляторную путаницу и затрудняет адекватную оценку их эффективности,

безопасности и потенциальных взаимодействий. Недавний систематический обзор P.M. Herman и соавт. (2025) выявил существенные недостатки качества исследований в области гомеопатии (42% анализируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) имели высокий риск систематической ошибки, а в 79% исследований отсутствовали данные о безопасности), что указывает на необходимость улучшения методологических подходов к проведению исследований [5]. Представленные данные свидетельствуют о сохраняющемся разрыве между клинической практикой и требованиями доказательной медицины.

Также продолжают поиски исследовательских стратегий, отражающих терапевтические принципы гомеопатии и соответствующие стандартам современной науки [6].

В систематическом обзоре P. Soni и соавт. (2025), который охватывает период с января 2020 по декабрь 2025 года, выделены современные исследования, подтверждающие клинко-фармакологическую обоснованность гомеопатической фармации [7]. Авторы сделали выводы о том, что для расширения роли гомеопатии необходимо усиление аналитической стандартизации и проведение тщательно спланированных клинических исследований с применением таких методов, как хроматография, спектроскопия (включая ультрафиолетовую спектрофотометрию). При этом разработка двойных слепых РКИ ультраразбавленных лекарственных средств является методологически сложной задачей, как и создание фармакокинетических моделей для веществ, концентрация которых превышает измеримую молекулярную концентрацию. Различия в методах приготовления и отсутствие общепринятых стандартов контроля качества еще больше ограничивают воспроизводимость в разных лабораториях и учреждениях. Решение этих проблем требует междисциплинарного сотрудничества между специалистами в области гомеопатии, фармакологами, химиками и клиническими исследователями [7].

Актуальность темы обусловлена необходимостью чёткого научного и правового разграничения двух классов средств — препаратов сверхвысоких разведений и низкопотенцированных, а также потребностью в разработке дифференцированного, основанного на доказательствах подхода к оценке препаратов низких разведений. В данной работе проведён исторический анализ развития гомеопатии, использующей низкопотенцированные препараты, систематизированы теоретические основы и классификация гомеопатических разведений, а

также выполнен сравнительный анализ низких гомеопатических разведений, аллопатии и фитотерапии по ключевым фармакологическим критериям. В статье обсуждаются существующие противоречия, ограничения доказательной базы по использованию гомеопатических средств и выделены перспективные направления для будущих исследований в гомеопатии.

**ЦЕЛЬ.** Систематизировать данные о низкопотенцированных гомеопатических препаратах и сформулировать обоснованные выводы о месте данной группы в современной медицине. Провести сравнительную групповую характеристику низкопотенцированных гомеопатических препаратов с аллопатическими и фитотерапевтическими препаратами и определить перспективные направления для дальнейших исследований.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Осуществлен анализ данных, включающий исторические сведения, теоретические концепции, экспериментальные и клинические исследования, а также регуляторные документы для формирования целостного представления о низкопотенцированных гомеопатических препаратах. Выделены ключевые этапы и стратегии применения гомеопатических средств в различных разведениях.

Поиск литературы проводился (в октябре 2025 года первый запрос; последний запрос в декабре 2025 г.) в электронных базах PubMed/MEDLINE, eLIBRARY (публикации в журналах и сборниках, входящих в систему научного цитирования РИНЦ) за период с 1990 по 2025 год. Использовались следующие поисковые запросы и их комбинации: «low dilutions homeopathy», «low potency homeopathy», «homotoxicology», «ultra-high dilutions», «гомеопатические низкие потенции», «гомотоксикология». Дополнительно проводился поиск информации по заданной теме среди списка литературы найденных публикаций, а также анализ нормативно-правовых документов. В обзор включались оригинальные экспериментальные исследования низкопотенцированных гомеопатических препаратов, клинические исследования (рандомизированные контролируемые исследования, наблюдательные исследования, серии случаев) комплексных гомеопатических препаратов, систематические обзоры и метаанализы, оценивающие эффективность гомеопатических препаратов, исторические и теоретические работы, посвященные гомеопатии и гомотоксикологии, физико-химические исследования гомеопатических разведений (спектроскопия; электронная микроскопия; ЯМР), регуляторные документы. Предпочтение отдавалось публикациям на английском и русском языках. Из обзора исключались исследования, посвященные высоким

и сверхвысоким разведениям, если в них не проводилось сравнение с низкими потенциями; отдельные клинические случаи без контрольной группы; публикации, доступ к полному тексту которых ограничен, тезисы конференций; диссертации, патенты, гранты, работы, в которых отсутствовало указание на использованную потенцию.

По запросу «low dilutions homeopathy» в PubMed/MEDLINE включено 80 публикаций; по запросу «low potency homeopathy» — 43 публикации; «homotoxicology» — 13 публикаций (с 1990 по 2025 гг.). Из них исключены 92 публикации — дубликаты и работы, не затрагивающие рассматриваемую тему. Оставшиеся 44 работы включены в обзор. В eLIBRARY по запросу «гомеопатические низкие потенции» выделено 270 публикаций; по запросу «гомтоксикология» — 235 публикаций; после исключения в соответствии с критериями невключения для обзора выделено 12 публикаций.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Исторический обзор гомеопатических средств

Гомеопатия основана доктором Самуэлем Кристианом Ганеманом в конце XVIII века. Со временем она стала одной из наиболее часто используемых форм альтернативной медицины в Европе и США. В её основе лежит принцип «подобное лечится подобным» или «*similia similibus curentur*», согласно которому в терапевтических целях используются сильно разведённые вещества, вызывающие симптомы, схожие с теми, которые возникают при использовании этих веществ здоровыми людьми [8–10]. Метод основан на двух базовых принципах: принципе подобия и принципе разведения [2]. Гомеопатия входит в десятку наиболее часто практикуемых форм комплементарной и альтернативной медицины в мире [8, 11]. Распространённость её использования варьирует между странами, достигая, по некоторым данным, 24–71,3% [2].

Широкое использование низких гомеопатических разведений в клинической практике стало возможным благодаря формированию парадигмы «комплексной» гомеопатии, которая, в отличие от классической, основана на создании фиксированных комбинаций препаратов с чёткими терапевтическими показаниями, направленными на коррекцию функций конкретных органов и систем. Ключевую роль в её становлении сыграла немецкая компания HEEL GmbH, основанная в 1936 году врачом Хансом-Генрихом Реккевегом (1905–1985) [12].

Реккевег, опираясь на идеи Ганемана и знания о токсикологии середины XX века, разработал теорию гомотоксикологии. Согласно указанной

теории, болезни представляют собой защитные реакции организма на токсины (гомотоксины), а лечение должно стимулировать дренажные и выделительные системы. Указанная теория привела к созданию комплексных антигомтоксических препаратов — фиксированных комбинаций низких и средних разведений различных веществ, подобранных для воздействия на конкретные органы или системы, а не на целостный симптомокомплекс пациента [12, 13].

К середине XX века сформировалось несколько конкурирующих и взаимодополняющих центров производства и идеологии в области низких разведений и комплексной гомеопатии. Например, немецкая школа (HEEL, DHU, Schwabe) с акцентом на теорию гомотоксикологии, дренаж, органотропный эффект, инъекционные формы; французская школа (Boiron, Dolisos): акцент на клиническую практику, удобные формы (гранулы), широкое распространение через врачей общей практики; советская/российская школа (Материя Медика и др.) с акцентом на оригинальные научные исследования в области сверхмалых доз, адаптацию под локальный рынок и клинические потребности.

Такое разнообразие подходов и коммерческих стратегий привело к тому глобальному феномену, который мы наблюдаем сегодня: низкопотенцированные комплексные гомеопатические препараты стали неотъемлемой частью безрецептурного рынка и арсенала многих врачей, особенно в Европе и России [14].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включает гомеопатию в стратегию по традиционной, комплементарной и интегративной медицине [8]. Глобальная стратегия традиционной медицины на 2025–2034 гг., принятая на 78-й Всемирной ассамблее здравоохранения в мае 2025 года (WHA78(14)), предусматривает создание мира, в котором каждый человек будет иметь всеобщий доступ к традиционной, комплементарной и интегративной медицине (ТКИМ), ориентированной на человека, что будет способствовать достижению максимально возможного уровня здоровья и благополучия [15].

В России применение гомеопатических методов регламентировано Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 23.07.2025) «Об обращении лекарственных средств». Согласно инструкции по медицинскому применению гомеопатических препаратов (ОХЛП), нет ограничений в их назначении врачами в качестве комплексной фармакотерапии пациентам с соответствующими заболеваниями, что законодательно закреплено Минздравмедпромом РФ в действующем приказе № 335 от 29 ноября 1995 года «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении».

Таким образом, можно выделить четыре этапа в развитии низкопотенцированных гомеопатических препаратов:

- 1 этап — конец XVIII в. — начало XX века: основание гомеопатии Самуэлем Ганеманом, который сформулировал два базовых принципа: подобия и потенцирования [8–10]. В данный период использовались преимущественно индивидуальные назначения, а разведения были низкими и средними.
- 2 этап — середина XX века: формирование парадигмы комплексной гомеопатии, ключевую роль в развитии которой сыграла немецкая компания HEEL и развитие теории гомотоксикологии Реккевегом.
- 3 этап — вторая половина XX века: глобальное распространение комплексных низкопотенцированных препаратов и формирование национальных школ — немецкой, французской, советской/российской.
- 4 этап — конец XX — начало XXI века: включение гомеопатии в регуляторные рамки.

Ключевым результатом исторического анализа является выявленная эволюция от классической индивидуализированной гомеопатии к стандартизированным органотропным комбинациям, что привело к формированию регуляторного парадокса, когда препараты с фармакологически значимыми дозами активных веществ регулируются как гомеопатические [3, 12, 13].

### Теоретические основы гомеопатических разведений

Ключевым процессом в создании гомеопатического препарата является потенцирование, то есть динамизация — последовательное разведение исходного вещества (матричной настойки) в сочетании с энергичным встряхиванием [9, 10]. Считается, что это высвобождает «динамическую» лечебную энергию вещества. Основные шкалы разведений делятся на десятичную (D или X): разведение 1:9 на каждом шаге (1D=1:10, 2D=1:100), сотенную (C): разведение 1:99 на каждом шаге (1C=1:100, 2C=1:10 000), введенную Ганеманом; шкалу LM (Q): разведение 1:50 000 на каждом шаге, разработана Ганеманом в более поздний период.

В настоящее время не существует единого международного или российского нормативного документа, который бы законодательно закреплял четкое деление гомеопатических потенций на низкие, средние и высокие. Границы условны и различаются в зависимости от источника. Одни авторы указывают, что разведения выше D24 и C12 формально являются субмолярными, так как в них

отсутствуют молекулы исходного вещества [16]. Другие выделяют низкие (десятичные до 12-сотенных), средние (с 12-сотенных до 30- или 50-сотенных) и высокие (более 50-сотенных) разведения [17]. В понимании одних авторов, гомеопатические средства с высокими дозами активных веществ — C2–C3; средние дозы — C4, C5 до C12; препараты с высоким разведением — гомеопатические разведения, превышающие постоянную Авогадро-Лашмида [18]. D. Csurog и соавт. предлагают все гомеопатические препараты разделить на два основных класса: сильнодействующие (с чрезвычайно высоким разведением и низкой дозировкой) и слабодействующие, или даже материнские настойки (дозировка, близкая к аллопатической или равная ей) [3]. Авторы крупного систематического обзора (H.J. Hamre и соавт., 2023) выделили два диапазона гомеопатических потенций: низкие (менее C1 или менее D24) и высокие (более или равно C12 или более или равно D24) [19]. Сводная классификация может быть представлена следующим образом:

#### Классификация потенций

- Низкие (материнские настойки, D1-D3/C1-C2) потенции содержат молекулы исходного вещества в концентрациях, доступных для физико-химического анализа. Эффекты таких препаратов могут быть связаны с прямым фармакологическим действием [4].
- Средние (D4-D12 / C3-C6) теоретически содержат молекулы, но в очень низкой концентрации. Их действие определяет лежащая в основе гипотеза гормезиса [10].
- Высокие и сверхвысокие (выше D23 / C12) потенции превышают предел Авогадро, что делает присутствие хотя бы одной молекулы исходного вещества крайне маловероятным. Объяснение предполагаемых эффектов требует альтернативных (зачастую, сомнительных с научной точки зрения) моделей, основными из которых являются гипотезы «памяти воды», наночастиц, квантовых эффектов [20, 21].

#### Анализ низких гомеопатически разведений, аллопатии и фитотерапии

В систематическом обзоре, опубликованном в 2013 году D. Csurog и соавт. сравнивали аллопатическое растительное лекарственное средство и гомеопатический препарат, содержащий неразбавленную материнскую настойку на основе того же растения [3]. Два продукта (аллопатический растительный препарат и гомеопатический продукт), содержащие экстракт *Vitex agnus-castus*, проанализированы с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием диодно-матричного детектора

на предмет содержания агнузида и кастицина. Содержание агнузида в аллопатическом продукте в 4 раза выше (100,82 против 25,19 мкг в гомеопатическом), а количество кастицина не имело статистически значимого отличия (42,95 и 47,03 мкг соответственно). При этом коэффициент корреляции ( $R^2$ ) составил 0,9994). Авторы сделали вывод о том, что к гомеопатическим препаратам, содержащим активные вещества в аллопатических дозах, следует относиться так же, как к аллопатическим

лекарствам, с точки зрения обеспечения качества и фармаконадзора. Эксперименты показали наличие активных ингредиентов в аллопатической дозировке в гомеопатическом препарате, что подчёркивает противоречие между принципами классической и современной гомеопатии.

Для наглядности различия в ключевых фармакологических особенностях гомеопатических разведений, аллопатии и фитотерапии представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Фармакологическая характеристика низких гомеопатически разведений с аллопатией и фитотерапией**

Критерий	Низкопотенцированная гомеопатия	Классическая аллопатия	Фитотерапия (стандартизированные экстракты)
Механизм действия	Есть исследования механизма действия <i>in vitro</i> [22–25], а также исследования на уровне транскриптома [26]. Заявлены органотропный, дренажный, регуляторный эффекты. Есть так же препараты, по которым реальный механизм часто неясен.	Четко определённый: взаимодействие с рецепторами, ферментами, ионными каналами [27].	Действие комплекса биоактивных веществ (алкалоиды, флавоноиды и др.) на множественные мишени [28].
Концентрация АДВ	От следовых (наноуровень) до фармакологически значимых (материнские настойки) [3].	Высокая, точно дозированная, достаточная для насыщения мишеней [29].	Высокая, но переменная; зависит от экстракта. Стандартизируется по маркерным соединениям [30].
Доказательная база	Смешанная. Существуют двойные слепые плацебо контролируемые РКИ для отдельных комплексных препаратов [31–34] но общий уровень доказательств ниже, чем для аллопатии [19]. По некоторым препаратам исследования методологически слабы.	Золотой стандарт — рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые РКИ с жёсткими конечными точками [1].	Растёт число РКИ, но часто используются мягкие конечные точки. Большая роль традиционного опыта применения [35, 36].
Типичное применение	Функциональные расстройства, хронические состояния, патогенетическая, поддерживающая и дренажная терапия, часто в комплексном лечении [4].	Этиотропное и симптоматическое лечение острых и хронических заболеваний [37, 38].	Профилактика, лечение хронических состояний, мягкая коррекция функций (например, улучшение сна, лёгкий седативный эффект) [39, 40].

Примечание: РКИ — рандомизированные клинические исследования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Противоречия, ограничения и перспективы

В использовании гомеопатических препаратов низких разведений могут быть выделены основные противоречия. Во-первых, возникает регуляторный парадокс: препараты, содержащие фармакологические дозы АДВ (материнские настойки), регулируются как гомеопатические, а не лекарственные средства, что ослабляет требования к доказательной базе и фармаконадзору, что ставит перед научным сообществом ряд вопросов, касающихся адекватной оценки их эффективности, безопасности, потенциальных лекарственных взаимодействий и правового регулирования [3]. Во-вторых, научная неоднородность: исследования смешивают высокие и низкие разведения, индивидуальный и комплексный подход, что делает

метаанализы малоинформативными. Эффект низких разведений может маскироваться плацебо-эффектом от высоких.

Ограничения существующих исследований: большинство работ по низким разведениям — исследования *in vitro*, наблюдательные исследования или небольшие РКИ с высоким риском систематической ошибки. В целом не хватает крупных, хорошо спланированных прагматических исследований, сравнивающих комплексные низкопотенцированные препараты со стандартной терапией при конкретных нозологиях.

Однако имеются плацебо-контролируемые двойные слепые РКИ высокого качества с доказанным клиническим эффектом при некоторых патологических состояниях [31–34], наблюдательные исследования в реальной клинической практике с большой выборкой

пациентов [41–45], подкреплённые исследованиями механизма действия на уровне транскриптома [26, 46] и медиаторов [47–51].

В РКИ с активным контролем проводилось сравнение эффективности препарата Траумель С в лекарственной форме для местного применения при лечении острого растяжения связок голеностопного сустава [31]. Исследование показало, что при остром растяжении связок (1-й и 2-й степеней) после 7-дневного лечения Траумель С не уступал диклофенаку (1% гель) в улучшении функции голеностопного сустава и уменьшении боли. Через 6 недель у всех пациентов отмечалось полное купирование боли и восстановление функций суставов.

Исследования некоторых комплексных низкопотенцированных препаратов включались в независимые систематические обзоры, как имеющие высокий уровень доказательности и качества проведения [32, 52]. В одном из систематических обзоров показано, что внутрисуставное введение комплексных гомеопатических препаратов заменить на Траумель®С и Цель®Т в лечении остеоартрита коленных и тазобедренных суставов продемонстрировало терапевтический потенциал на 6-й неделе лечения по сравнению с плацебо (SMD: -0,42, 95% доверительный интервал: от -0,71 до -0,11, вероятность достижения средней терапевтической эффективности 63,5% по данным одного исследования). Однако авторы отмечают, что долгосрочная эффективность препаратов не изучена.

Исследование механизмов действия гомеопатических препаратов наряду с исследованиями аллопатических препаратов стало возможным в современных реалиях благодаря развитию технологий и оборудования, что постепенно восполняет пробелы в доказательной базе комплексных низкодозовых лекарственных средств [53, 54].

В аналитическом исследовании S. Duller и соавт. (2026) проведена химическая характеристика низкодозового многокомпонентного препарата Ньюрексан®, содержащего экстракты *Passiflora incarnata* L., *Avena sativa* L., *Coffea arabica* L. и цинка изовалерианат. Методами UPLC-HR-MS и LC-MS/MS в составе препарата идентифицированы флавоноиды (витексин, изовитексин, ориентин, апигенин и др.), алкалоиды (кофеин, тригонеллин) и кофейная кислота. Количественное определение показало содержание витексина на уровне 0,95–2,11 нг/таблетку, изовитексина — 3,94–11,5 нг/таблетку. Авторы заключают, что Ньюрексан® обладает сложным многокомпонентным составом, включающим соединения с потенциальной активностью в отношении стресса и сна, что требует дальнейших исследований их функциональной роли [55].

В другом аналитическом исследовании A. Dunkel и соавт. (2026) проведена комплексная химическая характеристика низкодозового многокомпонентного препарата Vertigoheel®, содержащего *Anamirta cocculus* L., *Conium maculatum* L., *Ambra grisea* и *Petroleum rectificatum*. Методами UHPLC-TOF-MS/MS выявлено 68 622 молекулярных признака, а с помощью t-SNE и ClassyFire классификации показано структурное разнообразие компонентов. С использованием таргетной UHPLC-MS/MS количественно определены 8 маркерных соединений (по два на каждый ингредиент), включая пикротоксинин, конииин, амбринол и меркаптостеариновую кислоту. Их содержание в каплях и таблетках варьировало от 0,0001 до 90,6 мкг/л (или мкг/г) с низкой межпартиционной вариабельностью. Авторы заключают, что Vertigoheel® сохраняет характерные соединения из исходных ингредиентов, а разработанный протокол пригоден для количественного анализа нейроактивных маркеров и может быть использован в последующих исследованиях механизмов действия [56].

#### Потенциальные области для изучения

В 2019 г. A. Tournier и соавт. [20] опубликовали результаты анализа экспериментальных данных по эмпирическим доказательствам конкретных физико-химических свойств гомеопатических препаратов и определению наиболее перспективных экспериментальных методов для будущих исследований.

Наиболее эффективными методами подтверждения специфических физико-химических свойств гомеопатических препаратов авторы обозначили ЯМР, оптическую спектроскопию и измерение электрического импеданса [20].

В настоящее время продолжают исследования, направленные на изучение механизма действия гомеопатических препаратов. Метод испарения капель [53], спектроскопия в ультрафиолетовом и видимом диапазонах (UV-VIS) и просвечивающая электронная микроскопия — широко используемые методы для определения характеристик гомеопатических препаратов в сверхмалых концентрациях [20]. P.S. Chikramane и соавт. (2010) при помощи трансмиссионной / просвечивающей электронной микроскопии показали, что исходные наночастицы сохраняются в 6 различных коммерческих гомеопатических препаратах двух разных производителей в разведениях C6, C30 и C200 [21]. Для выявления физических различий между потенцированными препаратами и плацебо в начале XXI в., благодаря нанотехнологическим разработкам, осуществлено множество экспериментов с применением мощного способа усиления сигнала — рамановской спектроскопии

комбинационного рассеяния [54]. Исследования показали различия в спектрах гомеопатических препаратов при разных потенциях. Так, в рамановских спектрах гомеопатических препаратов *Baryta Muriaticum* (3X, 6X и 12X) обнаружены значительные структурные изменения по сравнению с контрольным образцом лактозы (*sachrum lactis*), что подтвердило присутствие *Baryta Muriaticum* в образце. С помощью линейной регрессионной модели для оценки качества соответствия получены значения  $R_2$  (для 3X — 0,6, для 6X — 0,6, для 12X — 0,8), что указывает на эффективность рамановской спектроскопии в обнаружении варибельности рамановского сдвига ( $\text{см}^{-1}$ ). Также получены рамановские спектры препаратов и их среды (90% этанол) в области волновых чисел 2600–3800  $\text{см}^{-1}$ . Рассчитывалось соотношение интенсивностей на частотах вибраций между 3200 и 3420  $\text{см}^{-1}$  (R1) и между 3620 и 3420  $\text{см}^{-1}$  (R2) для каждого препарата и контрольного образца.

Изучение влияния на транскриптом показывает точки приложения действия многокомпонентных препаратов, объясняя их системный эффект [26, 46].

Исследование работы низкодозовых многокомпонентных лекарственных средств на уровне медиаторов продемонстрировало действие в рассматриваемых звеньях патогенеза.

Так в одном из исследований на взрослых мышцах-самцах изучалась эффективность препарата Спаскупрель® на экспериментальной модели электроконвульсивной ригидности мышц. В ходе исследования показано, что при миостимуляции у мышей порог болевой чувствительности снизился на 51,7% ( $p < 0,05$ ). Введение препарата Спаскупрель® и тизанидина способствовало повышению болевого порога в сравнении с группой негативного контроля на 61,4% ( $p < 0,05$ ) и 55,0% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Введение воды очищенной не оказало значимого влияния на изменение порога болевой чувствительности у мышей [47].

В экспериментальном исследовании на модели LPS-индуцированного воспаления у крыс изучены механизмы действия многокомпонентного препарата Вибуркол®. Исследование показало, что применение препарата Вибуркол® в условиях LPS-индуцированного воспаления у животных обоего пола сопровождается достоверным снижением провоспалительного ИЛ-2 (на 19,5–28,6%,  $p < 0,05$ ) и повышением противовоспалительного ИЛ-10 (на 46,9–51,7%,  $p < 0,05$ ), снижением малонового диальдегида (на 18,3–37,2%,  $p < 0,05$ ) и молекул средней массы (тенденция), что свидетельствует об уменьшении интенсивности системной воспалительной реакции, оксидативного стресса и эндогенной интоксикации. Достоверное снижение простагландина E2 (на 23,4–27,4%,  $p < 0,05$ ) и пероксинитрита (на

37,8–43,0%,  $p < 0,05$ ) в ткани головного мозга патогенетически обосновывает антипиретическое действие препарата. Повышение эндотелиальной изоформы оксида азота (на 14,3–17,8%,  $p < 0,05$ ) и цГМФ (на 12,7–23,7%,  $p < 0,05$ ) при снижении содержания iNOS и пероксинитрита в гладких мышцах объясняет спазмолитический эффект препарата Вибуркол®. Таким образом, многокомпонентный препарат Вибуркол® оказывает комплексное противовоспалительное, антиоксидантное, антипиретическое и спазмолитическое действие, опосредованное модуляцией нитрооксидергической системы и цитокинового профиля [48].

В другом экспериментальном исследовании, проведенном на модели пневмококковой респираторной инфекции у крыс изучена эффективность иммуномодулирующего препарата Энгистол®. Курсовое введение препарата (21 день) снижало неврологический дефицит на 47,2% ( $p < 0,05$ ) на 21-й день. Энгистол® уменьшал уровни провоспалительных цитокинов: ИФН- $\gamma$  — в 3,5–6,0 раза ниже контроля ( $p < 0,05$ ), ИЛ-6, ИЛ-8 — в 5–7 раз, при этом повышая противовоспалительный ИЛ-10 на 156% ( $p < 0,05$ ). По данным проточной цитометрии, препарат снижал гиперактивацию Т-клеток (CD3, CD4, CD25), маркеры апоптоза (CD95) и воспаления сосудистой стенки (HLA-DR, CD54) до уровней, сопоставимых с интактными животными. Автор заключает, что Энгистол® эффективен как иммуномодулирующее и детоксицирующее средство при респираторной патологии, снижая системное воспаление при сохранении адекватного иммунного ответа [49].

Подобные исследования в перспективе могут пролить свет на механизмы действия гомеопатических препаратов с низкими разведениями, совершенствуя методы лечения и интеграции многокомпонентных низкодозовых препаратов в основную медицинскую практику [38].

#### **Низкопотенцированные комплексные гомеопатические средства на примере препаратов HEEL. Гомеопатия или лекарственные средства?**

Парадокс формулировки вопроса состоит в том, что все препараты HEEL, представленные на российском рынке, зарегистрированы Минздравом РФ по процедуре, применяемой к аллопатическим лекарственным препаратам. Данный факт объясняется тем, что они позиционируются с конкретными терапевтическими показаниями и содержат активные компоненты в низких гомеопатических разведениях, при которых возможно количественное определение следовых количеств исходных субстанций с помощью современных аналитических методов [55, 56]. Средства HEEL проходят полную государственную

регистрацию, что позволяет компании подтверждать эффективность своих препаратов в соответствии с принципами доказательной медицины и включать их в клинические рекомендации МЗ РФ наряду с аллопатическими лекарствами<sup>1</sup>.

В последние годы особое внимание уделяется именно раскрытию механизмов действия низкодозовых многокомпонентных препаратов HEEL — публикуются работы, демонстрирующие влияние препаратов на разрешение воспаления, модуляцию цитокиновых путей и эпигенетические маркеры, что подчёркивают недавние обзоры и экспериментальные исследования [47–49].

#### **Интерпретация:**

- По технологии производства продукция HEEL относится к низкопотенцированной гомеопатии.
- По количественному содержанию веществ и объёму доклинических/клинических данных представленные препараты соответствуют требованиям, предъявляемым к обычным лекарственным средствам.
- Наличие многоуровневой экспериментальной базы (от молекулярной до клинической) делает их ближе к аллопатической фармакотерапии, нежели к «классической» гомеопатии сверхвысоких разведений.

Следовательно, продукция HEEL занимает промежуточную нишу: формально — низкопотенцированные гомеопатические препараты, фактически — лекарственные средства с подтверждённой клинической эффективностью и многоуровневой доклинической валидацией.

Несмотря на скептицизм с точки зрения классической фармакологии, гомеопатия и гомотоксикология продолжают широко применяться в мире. По фармакологическим критериям низкопотенцированные комплексные препараты занимают промежуточное положение между классической гомеопатией с одной стороны и аллопатическими / фитотерапевтическими средствами — с другой. Современные данные,

<sup>1</sup> Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей. Клинические рекомендации // Рубрикатор клинических рекомендаций, 2025. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/943\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/943_1)

включая систематические обзоры клинических исследований и фундаментальные физико-химические работы по низкопотенцированным гомеопатическим препаратам, свидетельствуют об их различной эффективности и указывают на наличие определённых биологических и физико-химических эффектов, требующих дальнейшего изучения. Критика метода в академической литературе менее интенсивна, чем в публичном пространстве. Для окончательных выводов необходимы масштабные, методологически безупречные клинические исследования, а также продолжение работ по изучению механизмов действия, в частности, в области нанофармакологии. В настоящее время опубликован целый ряд работ по изучению механизма действия некоторых препаратов и клинические исследования показали эффективность комплексных лекарственных средств и помогли понять их точки приложения при различных патологических состояниях [15–19]. Ввиду своего состава и механизмов действия низкопотенцированные гомеопатические препараты, прежде всего комплексные, заслуживают самостоятельного и непредвзятого изучения в рамках доказательной медицины. Исторически они эволюционировали от классической гомеопатии к прагматичной, органотропной модели. Теоретически эффекты низкопотенцированных препаратов могут иметь рациональное объяснение в рамках гормезиса или прямого действия малых доз, что отличает их от сверхвысоких разведений. В сравнительном аспекте они занимают промежуточную позицию, но их регуляторный статус часто не соответствует реальному составу и потенциальному риску.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, путь к интеграции рациональных элементов низкопотенцированной гомеопатии в современную медицину лежит через четкое нормативное разделение с высокими разведениями, проведение качественных клинических исследований и пересмотр регуляторных рамок в сторону большей прозрачности и обоснованности.

#### **ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА**

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

#### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **ВКЛАД АВТОРОВ**

С.К. Зырянов — определение концепции, работа с данными, написание текста рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; А.Б. Строк — определение концепции, работа с данными, написание текста рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Shang A., Huwiler-Müntener K., Nartey L., Jüni P., Dörig S., Sterne J.A., Pewsner D., Egger M. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, No. 9487. – P. 726–732. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67177-2
- Borkens Y., Endruscheit U., Lübberts C.W. Homeopathy-A lively relic of the prescientific era // *Wien Klin Wochenschr*. – 2024. – Vol. 136, No. 5-6. – P. 177–184. DOI: 10.1007/s00508-023-02164-w
- Csupor D., Boros K., Hohmann J. Low potency homeopathic remedies and allopathic herbal medicines: is there an overlap? // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, No. 9. – P. e74181. DOI: 10.1371/journal.pone.0074181
- Jütte R., Riley D. A review of the use and role of low potencies in homeopathy // *Complement Ther Med*. – 2005. – Vol. 13, No. 4. – P. 291–296. DOI: 10.1016/j.ctim.2005.10.003
- Herman P.M., Crawford C.C., Maglione M.A., Newberry S.J., Amieux P.S., Blyden-Taylor K., Khorsan R., Prenguber M., Rice E., Shollar A., Tyson T., Vassighi N., Coulter I.D. The current state of the quality of homeopathic clinical research // *Complement Ther Med*. – 2025. – Vol. 88. – P. 103108. DOI: 10.1016/j.ctim.2024.103108
- Lemonica R., Fujino F.M.S.D.C., Carneiro A.L.B., Olandim A.A.C.C. Clinical Research Models in Homeopathy: Theoretical and Epidemiological Reflections // *Homeopathy*. – 2026. DOI: 10.1055/a-2750-4888.
- Soni P., Agrawal S., Aabhilasha S., Nidhi J., Sharma D. Evolution and contemporary research in homeopathic pharmacy: a review // *The Bioscan*. – 2025. – Vol. 20, No. 4. – P. 317–323.
- Maftai N.M., Nechifor A., Tan B., Elisei A.M., Pelin A.M., Nechita L., Tatu A.L., Leow L.J., Nwabudike L.C. Therapeutic Applications for Homeopathy in Clinical Practice // *Adv Ther*. – 2025. – Vol. 42, No. 1. – P. 36–51. DOI: 10.1007/s12325-024-03022-5
- Hahnemann S. *Organon of medicine*. 6th ed. Translated by Boericke W. New Delhi (IN): B Jain Publishers. – 2002.
- Ullman D. Exploring Possible Mechanisms of Hormesis and Homeopathy in the Light of Nanopharmacology and Ultra-High Dilutions. Dose Response. – 2021. – Vol. 19, No. 2. – P. 15593258211022983. DOI: 10.1177/15593258211022983
- Lee E.L., Richards N., Harrison J., Barnes J. Prevalence of Use of Traditional, Complementary and Alternative Medicine by the General Population: A Systematic Review of National Studies Published from 2010 to 2019 // *Drug Saf*. – 2022. – Vol. 45, No. 7. – P. 713–735. DOI: 10.1007/s40264-022-01189-w
- Merz-Pilligrath, E. *Homöopathische Komplexmittel // Erfahrungsheilkunde*. – 2007. – Vol. 56. – P. 150–152. DOI: 10.1055/s-2007-968063
- Reckeweg Н.Ю. *Homotoxикология: Ganzheitsschau einer Synthese der Medizin // Aurelia-Verlag*. – 1976.
- Белоусова О.В., Белоусов Е.А., Лупандина Л.О. Анализ ассортимента гомеопатических средств на Российском фармацевтическом и аптечном рынках // *Научный результат. Серия: Медицина и фармация*. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 50–53. DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-2-50-53. EDN: WDNOCF
- Wong Y.M.A., Ahn S., Bana A., Dua P.K., Eggers R., Kuruvilla S., Li Y., Liu Q., Shen Y., Kim S. Policy implications of WHO's Global traditional medicine strategy 2025–2034 // *Bull World Health Organ*. – 2025. – Vol. 103, No. 11. – P. 715–721. DOI: 10.2471/BLT.25.293414
- Кремнева Л.Ф., Козловская Г.В., Крылатова Т.А. Современная тенденция терапии – сверхмалые концентрации лекарственных препаратов (аналитический обзор) // *Российский психиатрический журнал*. – 2014. – № 2. – С. 63–79. EDN: SAZZER
- Поляков В.Е. Открытия Самуэля Ганемана и история зарождения гомеопатии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2015. – Т. 94, № 4. – С. 99–104. EDN: UKKCJX
- Bellavite P., Marzotto M., Olioso D., Moratti E., Conforti A. High-dilution effects revisited. 2. Pharmacodynamic mechanisms. *Homeopathy*. – 2014. – Vol. 103, No. 1. – P. 22–43. DOI: 10.1016/j.homp.2013.08.002
- Hamre H.J., Glockmann A., von Ammon K., Riley D.S., Kiene H. Efficacy of homeopathic treatment: Systematic review of meta-analyses of randomised placebo-controlled homeopathy trials for any indication // *Syst Rev*. – 2023. – Vol. 12, No. 1. – P. – 191. DOI: 10.1186/s13643-023-02313-2
- Tournier A., Klein S.D., Würtenberger S., Wolf U., Baumgartner S. Physicochemical Investigations of Homeopathic Preparations: A Systematic Review and Bibliometric Analysis-Part 2 // *J Altern Complement Med*. – 2019. – Vol. 25, No. 9. – P. 890–901. DOI: 10.1089/acm.2019.0064
- Chikramane P.S., Suresh A.K., Bellare J.R., Kane S.G. Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: A nanoparticulate perspective // *Homeopathy*. – 2010. – Vol. 99, No. 4. – P. 231–242. DOI: 10.1016/j.homp.2010.05.006
- Heine H, Schmolz M. Induction of the immunological bystander reaction by plant extracts // *Biomed Ther*. – 1998. – Vol. XVI, No. 3. – P. 224–226.
- Porozov S., Cahalon L., Weiser M., Branski D., Lider O., Oberbaum M. Inhibition of IL-1beta and TNF-alpha secretion from resting and activated human immunocytes by the homeopathic medication Traumeel S // *Clin Dev Immunol*. – 2004. – Vol. 11, No. 2. – P. 143–149. DOI: 10.1080/10446670410001722203
- Conforti A., Bertani S., Metelmann H., Chirumbolo S., Lussignoli S., Bellavite P. Experimental studies on the anti-inflammatory activity of a homeopathic preparation // *Biomed Ther*. – 1997. – Vol. XV, No. 1. – P. 28–31.
- Jordan P.M., van Goethem E., Müller A.M., Hemmer K., Gavioli V., Baillif V., Burmeister Y., Krömmelbein N., Dubourdeau M., Seilheimer B., Werz O. The Natural Combination Medicine Traumeel (Tr14) Improves Resolution of Inflammation by Promoting the Biosynthesis of Specialized Pro-Resolving Mediators // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2021. – Vol. 14, No. 11. – P. 1123. DOI: 10.3390/ph14111123
- St Laurent G. 3rd, Seilheimer B., Tackett M., Zhou J., Shtokalo D., Vyatkin Y., Ri M., Toma I., Jones D., McCaffrey T.A. Deep Sequencing Transcriptome Analysis of Murine Wound Healing: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14 // *Front Mol Biosci*. – 2017. – Vol. 4. – P. 57. DOI: 10.3389/fmolb.2017.00057

27. E U, T M, A V G, D P. A comprehensive survey of drug-target interaction analysis in allopathy and siddha medicine // *Artif Intell Med.* – 2024. – Vol. 157. – P. 102986. DOI: 10.1016/j.artmed.2024.102986
28. Wink M. Evolutionary advantage and molecular modes of action of multi-component mixtures used in phytomedicine // *Curr Drug Metab.* – 2008. – Vol. 9, No. 10. – P. 996–1009. DOI: 10.2174/138920008786927794
29. Давыденков В.Н. Механизмы действия гомеопатических препаратов // *Ветеринарная патология.* – 2003. – № 4(8). – С. 8–10. EDN: HSOVPJ
30. Rajashri K., Aher P. Standardization of Herbal Drug Using Chromatographic Techniques // *Int J Pharm Sci.* – 2025. – Vol. 3, No. 6. – P. 2581–2594. DOI: 10.5281/zenodo.15652861
31. González de Vega C., Speed C., Wolfarth B., González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: a multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial // *Int J Clin Pract.* – 2013. – Vol. 67, No. 10. – P. 979–989. DOI: 10.1111/ijcp.12219
32. Lozada C.J., del Rio E., Reitberg D.P., Smith R.A., Kahn C.B., Moskowitz R.W. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of co-administered intra-articular injections of Tr14 and Ze14 for treatment of painful osteoarthritis of the knee: The MOZArT trial // *European Journal of Integrative Medicine.* – 2017. – Vol. 13. – P. 54–63. DOI: 10.1016/j.eujim.2017.07.005
33. Gerdesmeyer L., Vester J., Schneider C., Wildemann B., Frank C., Schultz M., Seilheimer B., Smit, Kerkhoffs G. Topical Treatment Is Effective and Safe for Acute Ankle Sprains: The Multi-Center Double-Blind Randomized Placebo-Controlled TRAUMED Trial // *J Clin Med.* – 2024. – Vol. 13. – P. 841. DOI: 10.3390/jcm13030841
34. Herrmann L., Vicheva P., Kasties V., Danyeli L.V., Szyck G.R., Denzel D., Fan Y., Meer J.V., Vester J.C., Eskoetter H., Schultz M., Walter M. fMRI Revealed Reduced Amygdala Activation after Nx4 in Mildly to Moderately Stressed Healthy Volunteers in a Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, No. 1. – P. 3802. DOI: 10.1038/s41598-020-60392-w
35. Anheyer M., Cramer H., Ostermann T., Längler A., Anheyer D. Herbal medicine for treating psoriasis: A systematic review. *Complement Ther Med.* – 2025. – Vol. 90. – P. 103173. DOI: 10.1016/j.ctim.2025.103173
36. Allam A.T., El-Shiekh R.A., El-Dessouki A.M., Gamil N.M., Eisa N.M., Ayoub M.M., Khallil W.A.M., Farag M.A.N., Attallah M.G., Hafeez M.S.A.E.L., Abou-Hussein D. Pathophysiology, conventional treatments, and evidence-based herbal remedies of hair loss with a systematic review of controlled clinical trials // *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* – 2025. – Vol. 398, No. 12. – P. 16311–16354. DOI: 10.1007/s00210-025-04286-6
37. Garg R., Piplani M., Upadhayay A., Singh Y., Bhateja P. A Review on Comparison of Allopathic Medicines to other Drug Therapies in the Management of Asthma // *Infect Disord Drug Targets.* – 2024. – Vol. 24, No. 2. – P. e201023222496. DOI: 10.2174/0118715265249796231018050521
38. Dorsher P.T., McIntosh P.M. Acupuncture's Effects in Treating the Sequelae of Acute and Chronic Spinal Cord Injuries: A Review of Allopathic and Traditional Chinese Medicine Literature // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 428108. DOI: 10.1093/ecam/nep010
39. Apetz N., Munch G., Govindaraghavan S., Gyengesi E. Natural compounds and plant extracts as therapeutics against chronic inflammation in Alzheimer's disease—a translational perspective // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* – 2014. – Vol. 13, No. 7. – P. 1175–1191. DOI: 10.2174/1871527313666140917110635
40. Бочарова О.А., Карпова Р.В., Бочаров Е.В., Вершинская А.А., Барышникова М.А., Казеев И.В., Кучеряну В.Г., Киселевский М.В. Фитоадаптогены в биотерапии опухолей и гериатрии (часть 2) // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 12–20. DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-3-12-20
41. Zenner S., Metelmann H. Therapeutic Use of Lymphomyosot® – Results of a Multicenter Use Observation study on 3512 Patients // *Biological Therapy.* – 1990. – Vol. 8, No. 3-4. – P. 49 and 79.
42. Zenner S., Metelmann H. Empirical Data on Therapy with a Homeopathic Nasal Spray // *Biomed Ther.* – 1997. – Vol. 15, No. 3. – P. 82–88.
43. Zenner S., Metelmann H. Experience with a Homeopathic Suppository. Preparation in the Medical Practice // *Biological Therapy.* – 1991. – Vol. 9, No. 4. – P. 177–181.
44. Herzberger G., Weiser M. Homöopathische Behandlung von Infekten unterschiedlicher Genese – eine Anwendungsbeobachtung // *Biologische Medizin.* – 1997. – Vol. 2:73–77.
45. Waldschütz R., Klein P. The homeopathic preparation Neurexan® vs. valerian for the treatment of insomnia: An observational study // *Scientific World Journal.* – 2008. – Vol. 8. – P. 411–420. DOI: 10.1100/tsw.2008.61
46. Sanchez C., Hemmer K., Krömmelbein N., Seilheimer B., Dubuc J.E., Antoine C., Henrotin Y. Reduction of Matrix Metalloproteinase 13 and Promotion of Chondrogenesis by Zeel T in Primary Human Osteoarthritic Chondrocytes // *Front Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 635034. DOI: 10.3389/fphar.2021.635034
47. Кукес И.В., Поздняков Д.И. Оценка фармакологических свойств препарата Спаскупрель®: в фокусе анальгетическое и миорелаксирующее действие // *Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия.* – 2023 – Т. 3, № 8. – С. 44–48. DOI: 10.56356/27827259\_2023\_08\_44. EDN: ZBEQRJ
48. Кукес И.В., Поздняков Д.И. Фармакологические свойства препарата Вибуркол® с позиции иммунофармакологии // *Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия.* – 2025. – Т. 1, № 14. – С. 17–25. DOI: 10.56356/27827259\_2025\_14\_17
49. Кукес И.В. Исследование эффективности применения иммуномодулирующего препарата Энгистол и у животных с респираторной патологией // *Фармакология и фармакотерапия.* – 2022. – № 4. – С. 22–26. DOI: 10.46393/27132129\_2022\_4\_22
50. Heinle H., Tober C., Zhang D., Jäggi R., Kuebler WM. The low-dose combination preparation Vertigoheel® activates cyclic nucleotide pathways and stimulates vasorelaxation // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2010. – Vol. 46, No. 1. – P. 23–35. DOI: 10.3233/CH-2010-1330
51. Klopp R., Niemer W., Weiser M. Microcirculatory effects of a homeopathic preparation in patients with mild vertigo: an intravital microscopic study // *Microvasc Res.* – 2005. – Vol. 69, No. 1-2. – P. 10–16. DOI: 10.1016/j.mvr.2004.11.005

52. Pereira T.V., Saadat P., Bobos P., Iskander S.M., Bodmer N.S., Rudnicki M., Dan Kiyomoto H., Montezuma T., Almeida M.O., Bansal R., Cheng P.S., Busse J.W., Sutton A.J., Tugwell P., Hawker G.A., Jüni P., da Costa B.R. Effectiveness and safety of intra-articular interventions for knee and hip osteoarthritis based on large randomized trials: A systematic review and network meta-analysis // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2025. – Vol. 33, No. 2. – P. 207–217. DOI: 10.1016/j.joca.2024.08.014
53. Betti L., Trebbi G., Kokornaczyk M.O., Nani D., Peruzzi M., Dinelli G., Bellavite P., Brizzi M. Number of succussion strokes affects effectiveness of ultra-high-diluted arsenic on in vitro wheat germination and polycrystalline structures obtained by droplet evaporation method // *Homeopathy*. – 2017. – Vol. 106, No. 1. – P. 47–54. DOI: 10.1016/j.homp.2016.12.001
54. Meena R.K., Mathur A., Mala M., Bano Q., Jain D. Use of Raman spectroscopy in standardization of homoeopathic medicine: A review to the importance of emerging technologies in homoeopathy // *Int J Hom Sci*. – 2024. – Vol. 8, No. 2. – P. 258–262. DOI: 10.33545/26164485.2024.v8.i2d.1144
55. Duller S., Bader M., Uhl O., Wergin M. Chemical characterization of Nurexan: composition of a multicomponent natural veterinary medicinal product // *Front Vet Sci*. – 2026. – Vol. 13. – P. 1769201. DOI: 10.3389/fvets.2026.1769201
56. Dunkel A., Duller S., Alban S., Strupp M., Lehner L. Liquid Chromatography–Mass Spectrometry–Based Molecular Profiling of Vertigoheel® // *Int J Mol Sci*. – 2026. – Vol. 27. – P. 1893. DOI: 10.3390/ijms27041893

**АВТОРЫ**

**Зырянов Сергей Кенсаринович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Минобрнауки России; главный внештатный специалист по клиническим исследованиям, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ г. Москвы «ГКБ № 24 ДЗ г. Москвы». ORCID ID: 0000-0002-6348-6867. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

**Строк Алина Борисовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Минобрнауки России; врач клинический фармаколог РДКБ — филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). ORCID ID: 0000-0001-5769-0450. E-mail: strok-ab@rudn.ru

УДК 615:591.147.7:616.379-008.64



## Оригинальные лекарственные препараты, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Центр оценки и исследований лекарственных средств) в 2025 году

Д.В. Куркин<sup>1,2</sup>, Н.А. Осадченко<sup>1</sup>, Д.А. Галкина<sup>1</sup>, Д.А. Бакулин<sup>1</sup>, Ю.Г. Устьякина<sup>1</sup>, С.А. Воскресенский<sup>2</sup>, А.Р. Макарова<sup>1</sup>, О.В. Шаталова<sup>2</sup>, А.В. Стрыгин<sup>2</sup>, В.И. Петров<sup>2</sup>, О.В. Маринчева<sup>1</sup>, Ю.В. Горбунова<sup>1</sup>, К.Н. Корянова<sup>3,4</sup>, Е.С. Мищенко<sup>3</sup>, И.Ш. Гадаев<sup>5</sup>, Л.И. Щербакова<sup>3</sup>, И.Н. Дьякова<sup>3</sup>, Е.И. Морковин<sup>1</sup>, А.С. Шуваева<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

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

Получена 30.01.2026

После рецензирования 15.05.2026

Принята к печати 16.06.2026

Ежегодный обзор новых препаратов, одобренных FDA, представляет собой важный инструмент для анализа современных тенденций в фармакологии и медицине, отражая прогресс в лечении сложных заболеваний, включая онкологические патологии, орфанные болезни и инфекционные процессы. Статья направлена на информирование медицинских специалистов и фармакологов о современных тенденциях в разработке и регистрации инновационных лекарственных препаратов в 2025 году.

**Цель.** Обобщить и систематизировать данные о новейших лекарственных препаратах, вышедших на рынок в 2025 году, а также проанализировать механизмы их действия.

**Материалы и методы.** Представленные данные взяты из открытых источников и дополнены результатами отдельных исследований, посвящённых изучению новых механизмов и подходов в терапии. Основной список новых

**Для цитирования:** Д.В. Куркин, Н.А. Осадченко, Д.А. Галкина, Д.А. Бакулин, Ю.Г. Устьякина, С.А. Воскресенский, А.Р. Макарова, О.В. Шаталова, А.В. Стрыгин, В.И. Петров, О.В. Маринчева, Ю.В. Горбунова, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, И.Ш. Гадаев, Л.И. Щербакова, И.Н. Дьякова, Е.И. Морковин, А.С. Шуваева. Оригинальные лекарственные препараты, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Центр оценки и исследований лекарственных средств) в 2025 году. *Фармация и фармакология.* 2026;14(3):248-282. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-3-248-282

© Д.В. Куркин, Н.А. Осадченко, Д.А. Галкина, Д.А. Бакулин, Ю.Г. Устьякина, С.А. Воскресенский, А.Р. Макарова, О.В. Шаталова, А.В. Стрыгин, В.И. Петров, О.В. Маринчева, Ю.В. Горбунова, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, И.Ш. Гадаев, Л.И. Щербакова, И.Н. Дьякова, Е.И. Морковин, А.С. Шуваева, 2026

**For citation:** D.V. Kurkin, N.A. Osadchenko, D.A. Galkina, D.A. Bakulin, Yu.G. Ustyakina, S.A. Voskresensky, A.R. Makarova, O.V. Shatalova, A.V. Strygin, V.I. Petrov, O.V. Marincheva, Yu.V. Gorbunova, K.N. Koryanova, E.S. Mishchenko, I.S. Gadaev, L.I. Shcherbakova, I.N. Dyakova, E.I. Morkovin, A.S. Shuvaeva. Original drug products approved by the Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research) in 2025. *Pharmacy & Pharmacology.* 2026;14(3):248-282. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-3-248-282

лекарственных препаратов и вводная информация о них взяты из отчета Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) — «Novel Drug Approvals for 2025».

**Результаты.** В 2025 году FDA одобрено 46 лекарственных препаратов, среди которых 31 — это малые молекулы и 15 — макромолекулы. Среди препаратов из первой группы в онкологии применяют 11 (24% от всех новых препаратов и 35% от всех новых малых молекул), 2 — иммуноотропные и 2 для применения в кардиологии. Большая часть (16 препаратов) относится к разрозненным группам препаратов. Среди биопрепаратов большую часть составили моноклональные антитела для лечения неонкологических заболеваний — 6 (13% от всех и 40% от биопрепаратов) и моноклональные антитела для лечения онкологических заболеваний — 5 (11% от всех и 33% от биопрепаратов). Препараты на основе нуклеиновых кислот и белковые молекулы, кроме антител, составили 3 (7% от всех и 20% от биопрепаратов) и 1 (2% от всех и 7% от биопрепаратов) соответственно.

**Заключение.** Большая доля биопрепаратов среди вновь зарегистрированных лекарственных препаратов в 2025 году подчёркивает динамичное развитие фармацевтической отрасли и ее ориентацию на персонализированную медицину и биотехнологии. Терапия, основанная на mAb, взаимодействующих с рецепторами, а также иммунотерапия, основанная на новых открытых механизмах противоопухолевого иммунитета, занимает весомую часть в структуре оригинальных препаратов. Остаётся актуальным поиск новых рациональных комбинаций антибиотиков. Большую часть рынка оригинальных препаратов все еще составляют малые молекулы, среди которых появляются лекарственные средства — лиганды новых мишеней и олигонуклеотидные последовательности. Обзор составлен для ознакомления медицинских специалистов и фармакологов с современными тенденциями в регистрации оригинальных препаратов и в терапии злокачественных образований, а также орфанных болезней.

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

**Список сокращений:** ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; МПК — минимальная подавляющая концентрация; НМРЛ — немелкоклеточный рак лёгкого; РСВ — респираторно-синцитиальный вирус; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ФДЭ — фосфодиэстераза; ВСМА — антиген созревания В-клеток; EGFR — рецептор эпидермального фактора роста; ER — рецептор к эстрогену; ET — рецептор эндотелина; Ig — иммуноглобулин; HER — рецептор эпидермального фактора роста человека; Ki — константа ингибирования; PD-1 — рецептор программируемой клеточной гибели 1; STAT — сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции; TRPM8 — катионный канал 8, действующий по механизму транзиторного рецепторного потенциала подсемейства меластатина.

## Original drug products approved by the Food and Drug Administration (Center for Drug Evaluation and Research) in 2025

D.V. Kurkin<sup>1,2</sup>, N.A. Osadchenko<sup>1</sup>, D.A. Galkina<sup>1</sup>, D.A. Bakulin<sup>1</sup>, Yu.G. Ustyakina<sup>1</sup>, S.A. Voskresensky<sup>2</sup>, A.R. Makarova<sup>1</sup>, O.V. Shatalova<sup>2</sup>, A.V. Strygin<sup>2</sup>, V.I. Petrov<sup>2</sup>, O.V. Marincheva<sup>1</sup>, Yu.V. Gorbunova<sup>1</sup>, K.N. Koryanova<sup>3,4</sup>, E.S. Mishchenko<sup>3</sup>, I.S. Gadaev<sup>5</sup>, L.I. Shcherbakova<sup>3</sup>, I.N. Dyakova<sup>3</sup>, E.I. Morkovin<sup>1</sup>, A.S. Shuvaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine,

4 Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russia, 127006

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University,

1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

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

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya Str., bldg. 1, Moscow, Russia, 125993

<sup>5</sup> Stavropol State Medical University, 310 Mir Str., Stavropol, Russia, 355017

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

Received 30 Jan 2026

After peer review 15 May 2026

Accepted 16 June 2026

The annual review of new drugs approved by the FDA is an important tool for analyzing current trends in pharmacology and medicine, reflecting progress in the treatment of complex diseases, including oncological pathologies, orphan diseases, and infectious processes. The article aims to inform medical specialists and pharmacologists about current trends in the development and registration of innovative medicinal products in 2025.

**The aim.** To summarize and systematize data on the latest medicinal products launched in 2025, and to analyze their mechanisms of action.

**Materials and methods.** The presented data are taken from open sources and supplemented by the results of individual studies aimed to investigate new mechanisms and approaches in therapy. The main list of new medicines and introductory information about them are taken from the report of the Food and Drug Administration (FDA) — “Novel Drug Approvals for 2025.

**Results.** In 2025, the FDA approved 46 drugs, of which 31 were small molecules and 15 were macromolecules. Among the drugs in the first group, 11 (24 % of all new drugs and 35 % of all new small molecules) are used in oncology, 2 are immunotropic, and 2 are for cardiology. The majority (16 drugs) belong to miscellaneous drug groups. Among biologicals, the largest portion consisted of monoclonal antibodies for the treatment of non-oncological diseases — 6 (13 % of all and 40 % of biologicals) and monoclonal antibodies for the treatment of oncological diseases — 5 (11 % of all and 33 % of biologicals). Nucleic acid-based drugs and protein molecules, excluding antibodies, accounted for 3 (7 % of all and 20 % of biologicals) and 1 (2 % of all and 7 % of biologicals) respectively.

**Conclusion.** The significant proportion of biopharmaceuticals among newly registered drug products in 2025 highlights the dynamic development of the pharmaceutical industry and its focus on personalized medicine and biotechnology. Therapy based on mAbs interacting with receptors, as well as immunotherapy based on newly discovered mechanisms of anti-tumor immunity, occupies a substantial part of the structure of original drugs. The search for new rational antibiotic combinations remains relevant. Small molecules still constitute the largest share of the original drug market, among which drug substances — ligands of new targets and oligonucleotide sequences are emerging. This review is compiled for medical specialists and pharmacologists to familiarize them with current trends in the registration of original drugs and in the therapy of malignant neoplasms, as well as orphan diseases.

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

**Abbreviations:** DNA — deoxyribonucleic acid; LDL — low-density lipoprotein; MIC — minimum inhibitory concentration; NSCLC — non-small cell lung cancer; RSV — respiratory syncytial virus; CVD — cardiovascular disease; PDE — phosphodiesterase; BCMA — B-cell maturation antigen; EGFR — epidermal growth factor receptor; ER — estrogen receptor; ET — endothelin receptor; Ig — immunoglobulin; HER — human epidermal growth factor receptor; Ki — inhibition constant; PD-1 — programmed cell death protein 1; STAT — signal transducer and activator of transcription; TRPM8 — transient receptor potential cation channel subfamily M member 8.

## ВВЕДЕНИЕ

Современная фармакотерапия является одним из ключевых инструментов увеличения продолжительности и улучшения качества жизни населения, что обуславливает высокую значимость разработки и внедрения новых лекарственных препаратов (ЛП). Глобальная фармацевтическая отрасль характеризуется высокой степенью наукоёмкости, значительными инвестициями и конкурентоспособностью, что приводит к постоянному усложнению процессов создания и регистрации лекарственных средств [1].

Разработка оригинальных ЛП остаётся длительным и ресурсозатратным процессом, сопряжённым с высоким уровнем риска, однако именно этот сегмент определяет направления развития медицины, формируя новые терапевтические подходы и расширяя возможности лечения ранее трудно курабельных заболеваний. Существенную роль при этом играет регуляторная деятельность, обеспечивающая оценку соотношения эффективности и безопасности ЛП на всех этапах их жизненного цикла [2].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), в частности Центр по оценке и изучению ЛП (CDER), остаётся одним из ведущих регуляторных органов, определяющих глобальные тенденции в области разработки и регистрации ЛП. Ежегодные отчёты о регистрации новых ЛП позволяют

проводить системный анализ изменений в структуре фармакотерапии, включая распределение по классам лекарственных средств, механизмам действия и терапевтическим областям.

В 2025 году сохраняется тенденция к увеличению доли таргетных ЛП, направленных на специфические молекулярные мишени, а также к расширению применения биотехнологических подходов. При этом, наряду с моноклональными антителами, возрастает значение лекарственных средств на основе нуклеиновых кислот, включая малые интерферирующие РНК и антисмысловые олигонуклеотиды, что отражает развитие прецизионной медицины и технологий адресной доставки [3]. Одновременно наблюдается активное внедрение новых малых молекул с оригинальными механизмами действия, в том числе в областях, выходящих за рамки онкологии, таких как кардиометаболические, иммунные и редкие наследственные заболевания [4].

Анализ ЛП, зарегистрированных в 2025 году, представляет интерес с точки зрения оценки текущих направлений развития фармакотерапии, выявления приоритетных терапевтических областей и характеристик инновационных подходов к лечению.

**ЦЕЛЬ** обзора — систематизировать и проанализировать современные тенденции в разработке и регистрации новых лекарственных средств в 2025 году, уделяя особое внимание к инновационным механизмам действия.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные о назначениях и механизмах действия лекарственных средств взяты из общих характеристик ЛП (ОХЛП), опубликованных FDA и дополнены описаниями, представленными на сайте Drugs.com. Структурные формулы лекарственных средств взяты из ресурса PubChem. В случаях, когда PubChem не содержал нужную формулу, молекулярную структуру брали с сайта Drugs.com, либо из инструкции по медицинскому применению ЛП с этим активным веществом. Для унификации внешнего вида формул использовали программу ChemDraw.

Для актуализации литературных данных поиск публикаций о доклинических и клинических исследованиях ЛП или их действующих веществ, а также публикаций о фундаментальных исследованиях проводили в валидированной библиографической базе Национальной медицинской библиотеки США (US National Library of Medicine) PubMed, на сайтах ResearchGate и Google Академия), а также в российских научных онлайн-библиотеках eLibrary и Cyberleninka). Поисковые выражения включали комбинации ключевых слов в сочетании с фармакологическими свойствами (например, arimoclomol in Niemann-Pick disease и др.). При литературном поиске данных о лекарственных средствах использовали статьи с датой публикации не ранее 2016 года. При описании исследований фундаментальных механизмов ограничение на дату публикации не устанавливали.

В работе также приведены данные отчетов CDER «Улучшение здоровья с помощью инноваций»<sup>1,2,3,4,5</sup> за периоды с 2021 по 2025 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2025 году FDA одобрили 46 ЛП. В таблице 1 приведены торговое наименование, производитель, МНН, лекарственная форма, класс и показания к применению одобренных в 2025 году ЛП.

В 2025 году FDA одобрили 46 ЛП, 31 из которых — малые молекулы и всего 15 являются ЛП на основе макромолекул (биопрепараты; Рис. 2). Среди малых молекул зарегистрировано большое количество средств, применяемых в онкологии — 11 (24% от всех новых ЛП и 35% от всех новых малых молекул), а также 2 иммуноотропных препарата

и 2 кардиотропных препарата. Большая часть (16 средств) относится к разрозненным группам препаратов. Среди биопрепаратов большую часть составили моноклональные антитела для лечения неонкологических заболеваний — 6 (13% от всех и 40% от биопрепаратов) препаратов и моноклональные антитела для лечения онкологических заболеваний — 5 (11% от всех и 33% от биопрепаратов). Препараты на основе нуклеиновых кислот и белковые молекулы кроме антител составили 3 (7% от всех и 20% от биопрепаратов) и 1 (2% от всех и 7% от биопрепаратов) соответственно.

Динамика регистрации CDER FDA за последние 9 лет представлена на рисунке 1.

Соотношение количеств лекарственных средств в зависимости от доли на различных сегментах рынка представлено в таблице 2.

Ниже представлены описания оригинальных лекарственных средств, зарегистрированных FDA в 2025 году. Структурные формулы молекул представлены в рисунке 3.

## Малые молекулы (Small Molecules)

### Препараты, применяемые в онкологии

**Треосульфан**<sup>6</sup> (GRAFAPEX, раствор для внутривенного введения) предназначен для совместного применения с флударабином в качестве подготовки к трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов и детей от 1 года с острым миелоидным лейкозом или миелодиспластическим синдромом. Треосульфан — алкилирующее вещество. Предполагают, что алкилирование ДНК обуславливает цитотоксическое действие треосульфана [5]. В условиях *in vivo* на модели лейкемии у мышей треосульфан обладал иммуносупрессивной и противоопухолевой активностью [6].

**Талетректиниб**<sup>7</sup> (IBTROZI™, капсулы для перорального применения) — ингибитор киназ, предназначенный для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастазирующим немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ; ROS-1 положительный). Талетректиниб — ингибитор тирозинкиназы ROS1, действующий, в том числе, и на её мутантные формы. Химерные белки с доменом ROS1 могут индуцировать рост опухоли из-за усиления нижележащих сигнальных путей [7]. Талетректиниб подавлял рост раковых клеток, экспрессирующих химерные белки с сайтом ROS1 и мутациями. Противоопухолевые эффекты талетректиниба были обнаружены в условиях *in vivo* при моделировании ROS1-положительного НМРЛ у мышей [7].

<sup>6</sup> Drugs.com. Treosulfan. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11678>

<sup>7</sup> Drugs.com. Talatrectinib. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB18711>

<sup>1</sup> CDER. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2021. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/155227/download?attachment>

<sup>2</sup> CDER. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2022. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/164429/download?attachment>

<sup>3</sup> CDER. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2023. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/175253/download?attachment>

<sup>4</sup> CDER. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2024. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/184967/download?attachment>

<sup>5</sup> CDER. Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2025. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/190705/download?attachment>

Таблица 1 – Лекарственные препараты, зарегистрированные FDA в 2025 году<sup>8</sup>

Дата регистрации	Торговое наименование	Производитель	МНН	Лекарственная форма	Класс	Показание
17.01.2025	Datroway	Daiichi Sankyo, Inc.	Датопогамаб дерукстекан-dink	Раствор для внутривенного введения	Моноклональное антитело	Для лечения неоперабельного или метастатического HR-положительного, HER2-отрицательного рака молочной железы у пациенток, ранее получавших гормональную терапию и химиотерапию по поводу неоперабельного или метастатического заболевания. Для применения в комбинации с флуударбином в качестве подготовительной схемы для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при остром миелоидном лейкозе и миелодиспластическом синдроме.
21.01.2025	Grafarax	Medac GmbH	Треосульфат	Раствор для внутривенного введения	Алкилирующий агент	Для лечения острой боли средней и сильной степени.
30.01.2025	Journavx	Vertex Pharmaceuticals Incorporated	Суэтриджин	Таблетки для перорального применения	Блокатор натриевых каналов	Для лечения острой боли средней и сильной степени.
11.02.2025	Gomeki	SpringWorks Therapeutics, Inc.	Мирдаметиниб	Капсулы для перорального применения и таблетки для приготовления суспензии для перорального применения	Ингибитор киназ	Для лечения нейрофиброматоза 1 типа у пациентов с симптоматическими плексиформными нейрофибромами, которые не подлежат полному удалению.
14.02.2025	Romvimza	Deciphera Pharmaceuticals, LLC	Вимселтиниб	Капсулы для перорального применения	Ингибитор киназ	Для лечения симптоматической гигантоклеточной опухоли синовиальной оболочки сухожилий, хирургическое удаление которой потенциально может привести к ухудшению функциональных ограничений или тяжелой заболеваемости.
25.03.2025	Blujera	GlaxoSmithKline	Гепотидацин	Таблетки для перорального применения	Ингибитор бактериальной топоизомеразы II	Для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей.
28.03.2025	Qfitla	Genzyme Corporation	Фитусиран	Раствор для подкожного введения	Малая интерферирующая РНК	Для предотвращения или уменьшения частоты кровотечения при гемофилии типов A или B.
02.04.2025	Vanrafia	Novartis Pharmaceuticals Corporation	Атрасентан	Таблетки для перорального применения	Антагонист рецептора эндотелина	Для снижения протеинурии у взрослых с первичной нефропатией, вызванной иммуноглобулином A, с риском быстрого прогрессирования заболевания. В комбинации с цисплатином или карбоплатином и гемцитабином для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или метастатической некератизирующей карциномой носоглотки, или в качестве монотерапии во время или после химиотерапии на основе препаратов платины и как минимум одной другой предшествующей линии терапии.
23.04.2025	penpulimab-kcqx	Akeso Biopharma Co., Ltd.	Пенпулимаб-kcqx	Раствор для внутривенного введения	Моноклональное антитело	Для лечения миастении гравис.
29.04.2025	Imaavy	Janssen Biotech, Inc.	Нипокалимаб	Раствор для внутривенного введения	Моноклональное антитело	Для лечения миастении гравис.

<sup>8</sup> <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2025>

Дата регистрации	Торговое наименование	Производитель	МНН	Лекарственная форма	Класс	Показание
08.05.2025	Avmarki Fakzylja Co-Pack	Verastem, Inc.	Авугометиниб и дефактиниб	Отдельные таблетки для перорального введения	Ингибиторы киназ	Для лечения рецидивирующего низкодифференцированного серозного рака яичников с мутацией гена KRAS после предшествующей системной терапии.
14.05.2025	Emrelis	AbbVie Inc.	Телисолузумаб ведотин-tlv	Раствор для внутривенного введения	Моноклональное антитело	Для лечения местнораспространенного или метастатического НМРЛ с высокой экспрессией белка с-Met после предшествующей системной терапии.
28.05.2025	Труптыр	Alcon Laboratoriés, Inc.	Аколтремон	Глазные капли	Агонист терморцептора TRPM8	Для лечения признаков и симптомов синдрома сухого глаза.
09.06.2025	Enflonsia	Merck Sharp & Dohme LLC	Клесровимаб-sfог	Раствор для внутримышечного введения	Моноклональное антитело	Для профилактики респираторно-синцициального вируса (РСВ) — заболевания нижних дыхательных путей у новорожденных и младенцев, родившихся во время или вступающих в первый сезон РСВ-инфекции.
11.06.2025	Ibtrozi	Nuvation Bio Inc.	Талетректиниб	Капсулы для перорального применения	Ингибитор киназ	Для лечения местнораспространенного или метастатического ROS1-положительного НМРЛ.
16.06.2025	Andembry	CSL Behring LLC	Гарадацимаб-gxii	Раствор для подкожного введения	Моноклональное антитело	Для предотвращения приступов наследственного отека Квинке
02.07.2025	Lyuzofic	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	Линвосельтамаб-gсрт	Раствор для внутривенного введения	Моноклональное антитело	Для лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы после как минимум четырех предшествующих линий терапии, включая ингибитор протеасомы, иммуномодулирующий препарат и моноклональное антитело против CD38.
02.07.2025	Zegfroy	Dizal (Jiangsu) Pharmaceutical Co., Ltd.	Сунвоэртиниб	Таблетки для перорального применения	Ингибитор киназ	Для лечения местнораспространенного или метастатического НМРЛ с мутациями вставки в 20 экзоне рецептора эпидермального фактора роста, выявленными с помощью одобренного FDA теста, при прогрессировании заболевания во время или после химиотерапии на основе препаратов платины.
03.07.2025	Ekterly	KalVista Pharmaceuticals, Inc.	Себетралстат	Таблетки для перорального применения	Ингибитор калликрейна	Для лечения острых приступов наследственного отека Квинке
23.07.2025	Anzupgo	LEO Laboratories Ltd.	Делгоцитиниб	Крем для местного применения	Ингибитор янус-киназ	Для лечения хронической экземы рук средней и тяжелой степени, когда применение топических кортикостероидов нецелесообразно или не дает достаточного эффекта.
28.07.2025	Sephience	Allpharmed PHARBIL Arzneimittel GmbH	Сепиаптерин	Порошок для перорального применения	Активатор фениламингидроксилазы	Для лечения гиперфенилаланиемии у пациентов с фенилкетонурией, подающейся лечению сепиаптерином, в сочетании с диетой, ограничивающей содержание фенилаланина.
31.07.2025	Vizz	LENZ Therapeutics, Inc.	Ацеклидин	Глазные капли	Агонист холинергических рецепторов	Для лечения пресбиопии (возрастная дальзоркость)
06.08.2025	Modeyso	Jazz Pharmaceuticals, Inc.	Дордавипрон	Капсулы для перорального применения	Активатор протеаз	Для лечения диффузной глиомы срединной линии, содержащей мутацию H3 K27M, с прогрессированием заболевания после предшествующей терапии.

Дата регистрации	Торговое наименование	Производитель	МНН	Лекарственная форма	Класс	Показание
08.08.2025	Netpexeo	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.	Зонгертиниб	Таблетки для перорального применения	Ингибитор киназы	Для лечения взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим НМРЛ несквамозного типа, опухоли которых имеют активирующие мутации в домене тирозин-киназы HER2, выявленные с помощью одобренного FDA теста, и которые ранее получали системную терапию.
12.08.2025	Brinsupri	Insmed Incorporated	Бренсокатиб	Таблетки для перорального применения	Ингибитор ДПП-1	Для лечения бронхоэктазии, не связанной с муковисцидозом.
21.08.2025	Dawnzera	Ionis Pharmaceuticals, Inc.	Донидалорсен	Раствор для подкожного введения	Антисмысловый олигонуклеотид против прекалликрина	Для предотвращения приступов наследственного отека Квинке
29.08.2025	Wayrilz	Genzyme Corporation	Рилазбругтиниб	Таблетки для перорального применения	Ингибитор киназы	Для лечения стойкой или хронической иммунной тромбоцитопении, которая недостаточно поддается лечению иммуноглобулинами, анти-D-терапией или кортикостероидами.
19.09.2025	Keytruda QJex	Merck Sharp & Dohme LLC	Пембролизумаб и бергалирунидаза альфа-rmpH	Раствор для подкожного введения	Моноклональное антитело	Для лечения солидных опухолей у взрослых и детей (12 лет и старше), которым ранее было показано внутривенное введение пембролизумаба.
19.09.2025	Forzinity	Stealth BioTherapeutics Inc.	Эламипретид	Раствор для подкожного введения	Митохондриальный кардиолипновый связывающий агент	Для улучшения мышечной силы у пациентов с синдромом Барта, весящих не менее 30 кг.
25.09.2025	Inluriyo	Eli Lilly and Company	Имлюнестрант	Таблетки для перорального применения	Антагонист рецептора эстрогена	Для лечения эстроген-рецептор-позитивного, эстроген-эпидермального фактора роста человека 2-негативного, эстроген-рецептор-1-мутированного распространённого или метастатического рака молочной железы с прогрессированием заболевания после как минимум одного курса эндокринной терапии.
25.09.2025	Palsonify	Crinetics Pharmaceuticals, Inc.	Палтузотин	Таблетки для перорального применения	Агонист рецептора соматостатина	Для лечения акромегалии у взрослых, у которых наблюдался недостаточный ответ на хирургическое вмешательство и/или для которых хирургическое вмешательство не является возможным вариантом лечения.
30.09.2025	Rhapsido	Novartis Pharmaceuticals Corporation	Ремибругтиниб	Таблетки для перорального применения	Ингибитор киназы	Для лечения хронической спонтанной крапивницы у взрослых, у которых сохраняются симптомы, несмотря на лечение антигистаминными препаратами H1-типа.
07.10.2025	Jascayd	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.	Нерандомиласт	Таблетки для перорального применения	Ингибитор ФДЭ-4	Для лечения идиопатического фиброза легких
24.10.2025	Lynkuet	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.	Элинзанетант	Капсулы для перорального применения	Антагонист рецептора нейрокинина 1 и 3	Для лечения вазомоторных симптомов средней и тяжелой степени, связанных с менопаузой.
03.11.2025	Kygevvi	UCB, Inc.	Доксецитин и доксиритимин	Порошок для приготовления раствора для перорального применения	Пиримидиновые нуклеозиды	Для лечения дефицита тимидинкиназы 2 у пациентов, у которых симптомы начинают проявляться в возрасте 12 лет и младше.

Дата регистрации	Торговое наименование	Производитель	МНН	Лекарственная форма	Класс	Показание
13.11.2025	Komzifti	Kura Oncology, Inc.	Зифтомениб	Капсулы для перорального применения	Ингибитор менина	Для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным острым миелоидным лейкозом, имеющих восприимчивую мутацию нуклеофосмина 1, у которых отсутствуют удолетворительные альтернативные варианты лечения.
18.11.2025	Redemplo	Arrowhead Pharmaceuticals, Inc.	Плозасиран	Раствор для подкожного введения	Малая интерферирующая РНК, направленная против аполинпротеина С-III	Для снижения уровня триглицеридов у взрослых с семейным синдромом хиломикронемии.
19.11.2025	Hymuo	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.	Севабертиниб	Таблетки для перорального применения	Ингибитор киназ	Для лечения местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легких несквамозного типа с опухольми, имеющими активирующие мутации в домене тирозин-киназы HER2, у пациентов, получавших системную терапию.
25.11.2025	Voухact	Otsuka Pharmaceutical Company, Ltd.	Сибепренлимаб-szsi	Раствор для подкожного введения	Моноклональное антитело	Для снижения протеинурии при первичной нефропатии, вызванной иммуноглобулином А, у взрослых с риском прогрессирования заболевания.
12.12.2025	Lerochol	UIV Therapeutics Inc.	Леродальцибен-лига	Раствор для подкожного введения	Ингибитор прототеинкиназвертазы субтилизин-кексин типа 9	Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у взрослых с гиперхолестеремией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеролемию, в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям.
12.12.2025	Nuzolvence	Innoviva Specialty Therapeutics, Inc.	Золфлодацин	Гранулы для приготовления суспензии для перорального применения	Ингибитор топоизомеразы II типа (Спиропириимидинетрион)	Для лечения неосложненной урогенитальной гонореи, вызванной <i>Neisseria gonorrhoeae</i> .
12.12.2025	Cardamyst	Milestone Pharmaceuticals	Этрипамил	Назальный спрей	Блокатор кальциевых каналов	Для лечения эпизодов пароксизмальной наджелудочковой тахикардии
16.12.2025	Exdensur	GlaxoSmithKline	Депемокимаб-улаа	Раствор для подкожного введения	Моноклональное антитело	Для лечения тяжелой формы астмы с эозинофильным фенотипом, в качестве дополнительной поддерживающей терапии.
19.12.2025	Mуqorzo	Cytokinetics	Афикамтен	Таблетки для перорального применения	Ингибитор сердечного миозина	Для лечения симптоматической обструктивной гипертрофической кардиомиопатии.
23.12.2025	Yartemlea	Omeros Corporation	Нарсоплимаб-wuug	Раствор для внутривенного введения	Моноклональное антитело	Для лечения тромботической микроангиопатии, связанной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.
30.12.2025	Nereus	Vanda Pharmaceuticals Inc.	Традипитант	Капсулы для перорального применения	Антагонист рецепторов субстанции Р/нейрокинина-1	Для лечения рвоты из-за укачивания.

Примечание: HER — рецептор эпидермального фактора роста человека; IL — интерлейкин; ДПП-1 — дипептилпептидаза 1; МНН — международное непатентованное наименование; НМРЛ — немелкоклеточный рак легких; РНК — рибонуклеиновая кислота; ФДЭ-4 — фосфодиэстераза 4.

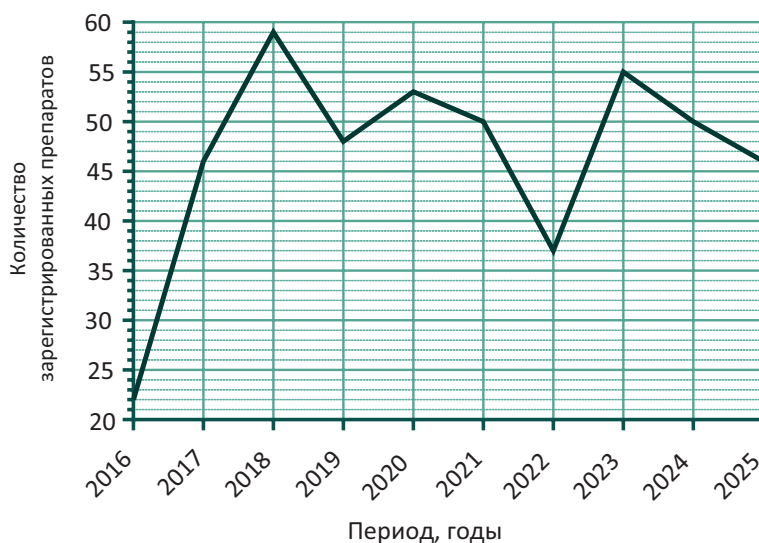


Рисунок 1 — Количество зарегистрированных в CDER лекарственных препаратов в течение последних 9 лет.

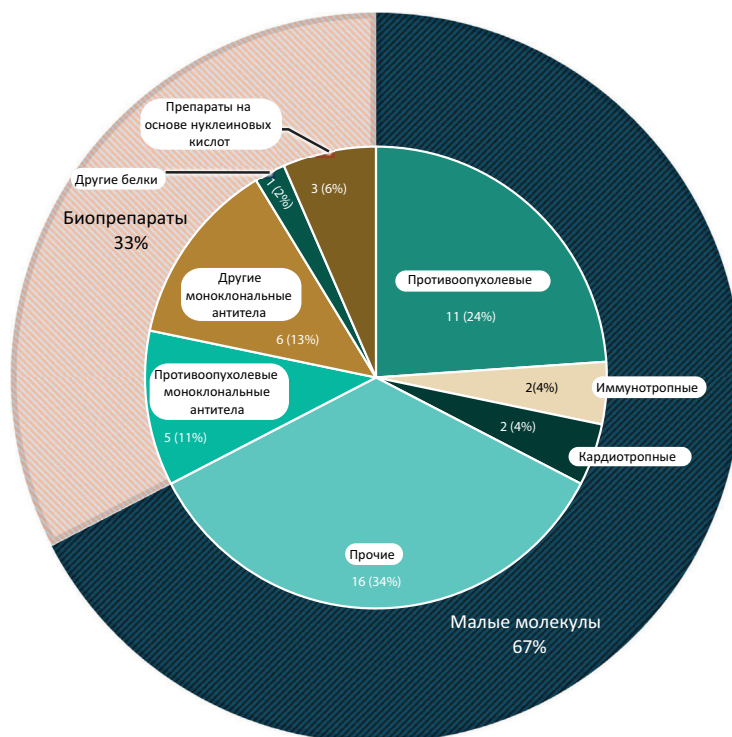
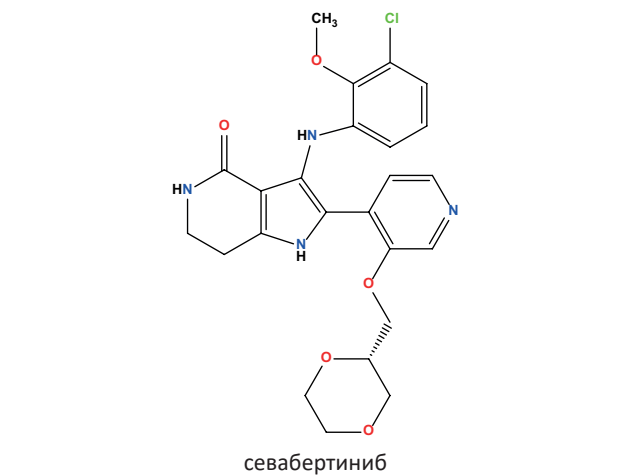
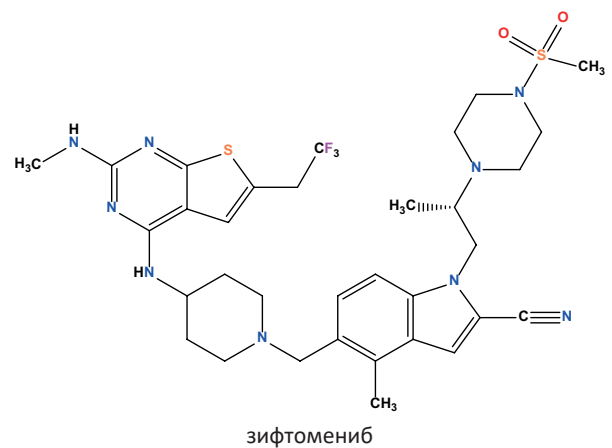
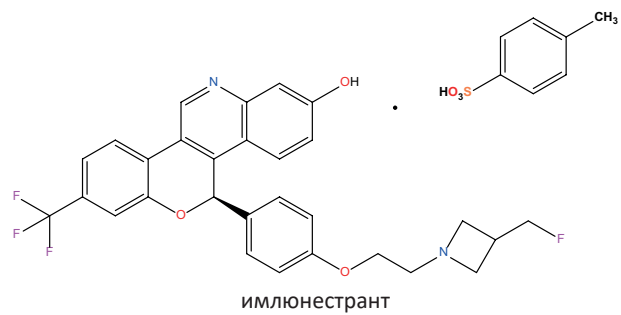
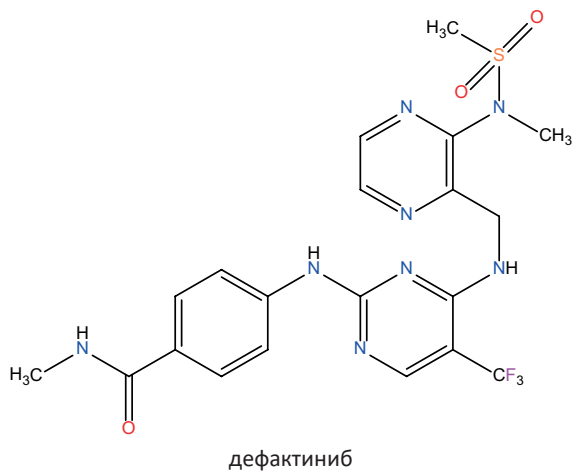
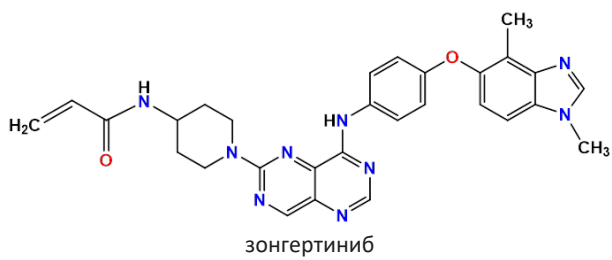
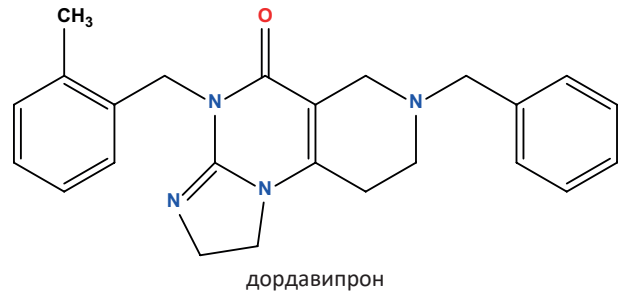
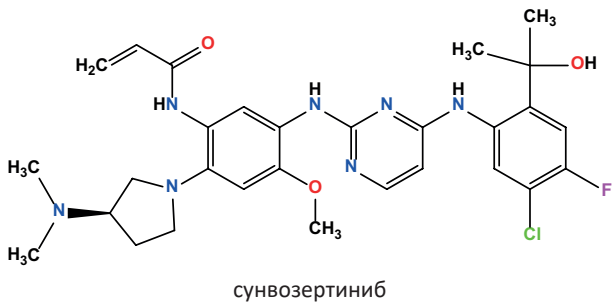
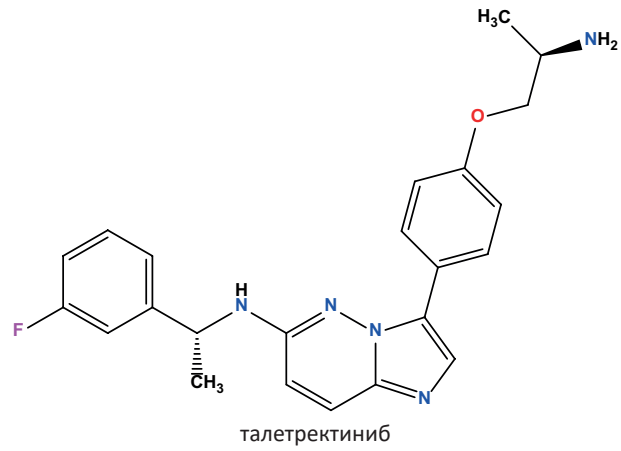
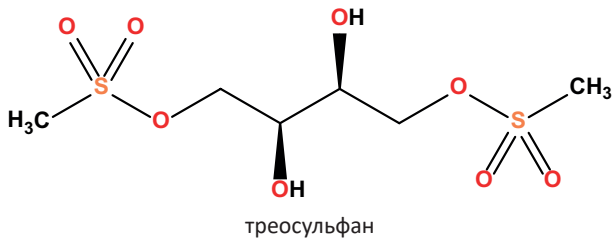


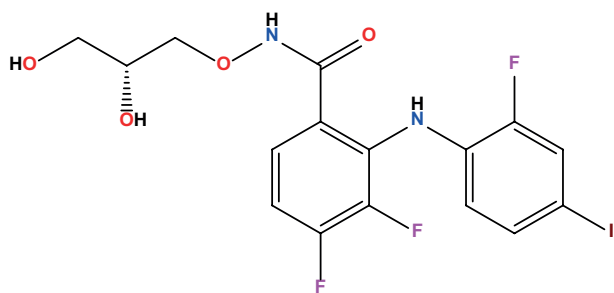
Рисунок 2 — Распределение одобренных FDA в 2025 году препаратов по группам в зависимости от природы лекарственного средства.

Таблица 2 — Оригинальные лекарственные препараты с 2021 по 2025 гг. по сегментам рынка, абс. (%)

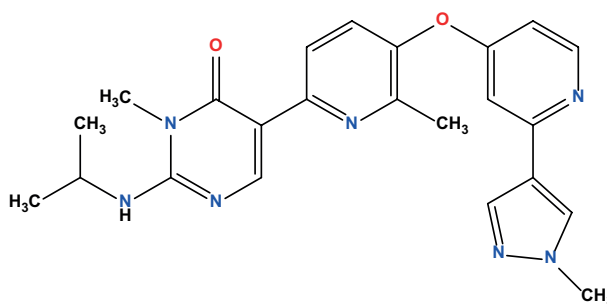
Год	2021	2022	2023	2024	2025
Первый в классе	27 (54%)	20 (54%)	20 (36%)	24 (48%)	20 (43%)
Прорывная терапия	14 (28%)	13 (35%)	9 (16%)	18 (36%)	15 (33%)
Препараты для лечения орфанных заболеваний	26 (52%)	20 (54%)	28 (51%)	26 (52%)	23 (50%)
Препараты рецептурного сегмента	49 (98%)	36 (97%)	49 (89%)	47 (94%)	44 (96%)
Препараты, зарегистрированные впервые в США	38 (76%)	25 (68%)	35 (64%)	34 (68%)	32 (70%)
Препараты, проходившие ускоренную разработку	18 (36%)	12 (32%)	25 (45%)	22 (44%)	18 (39%)
Препараты, проходившие регистрацию по ускоренной форме	14 (28%)	6 (16%)	9 (16%)	7 (14%)	11 (24%)
Препараты с приоритетной заявкой	34 (68%)	21 (57%)	31 (56%)	28 (56%)	21 (46%)
Препараты, зарегистрированные с первого цикла подачи	43 (86%)	28 (76%)	46 (84%)	37 (74%)	39 (85%)

**МАЛЫЕ МОЛЕКУЛЫ**  
**Препараты, применяемые в онкологии**



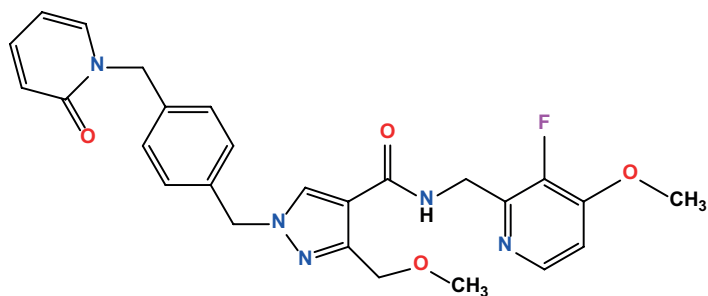


мирдаметиниб

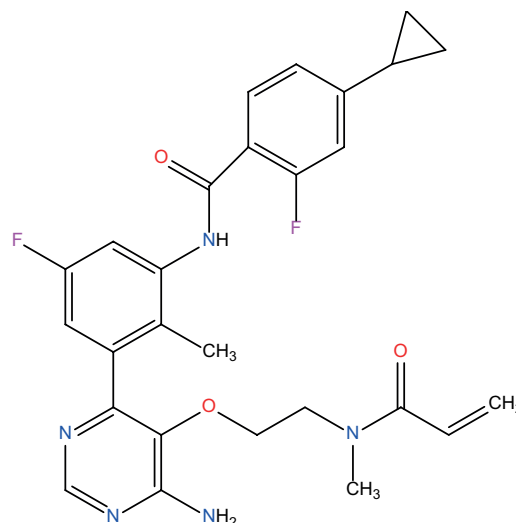


вимселтиниб

**Иммунотропные препараты**

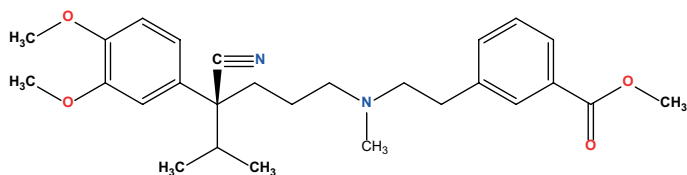


себетралстат

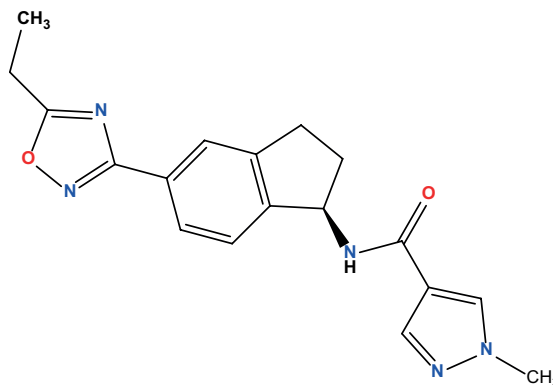


ремибрутиниб

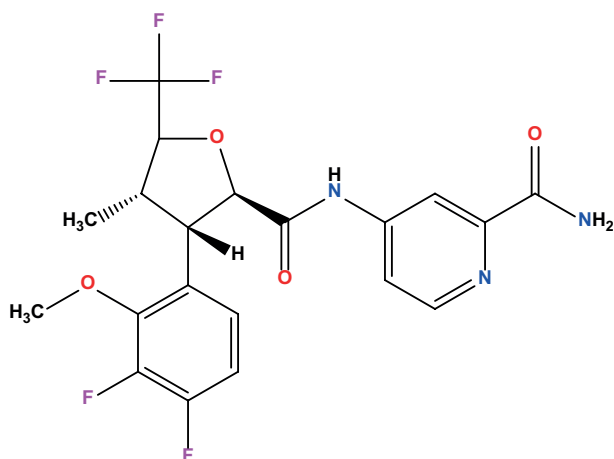
**Кардиотропные препараты**



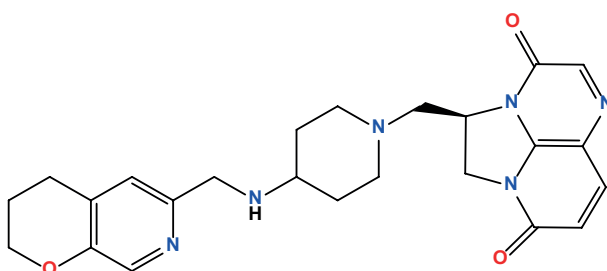
этрипамил



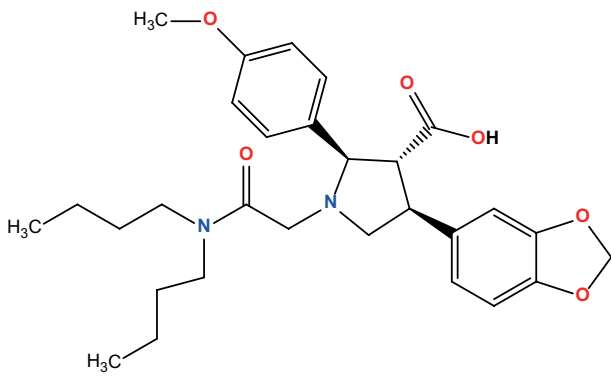
афикамтен



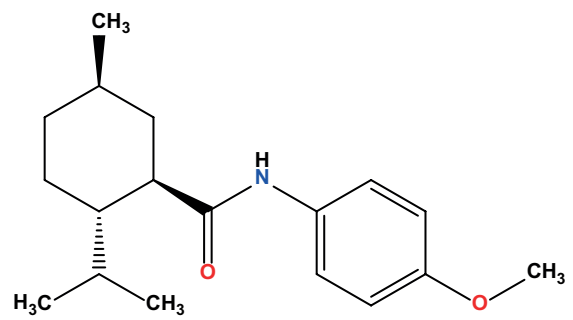
сузетриджин



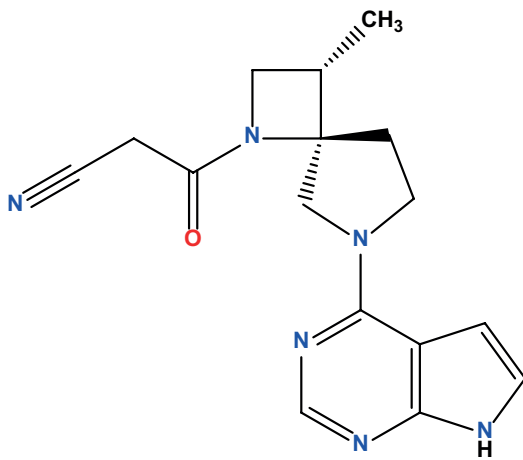
гепотидацин



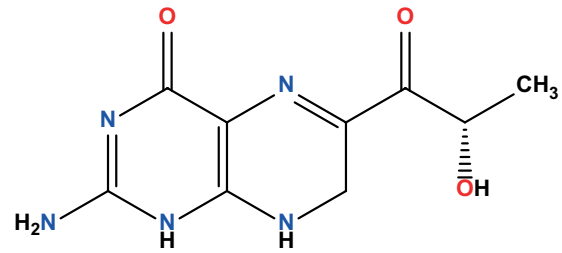
атрасентан



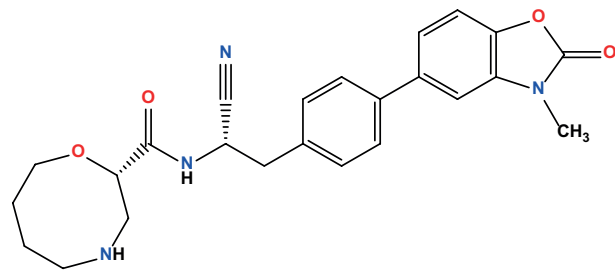
аколтремон



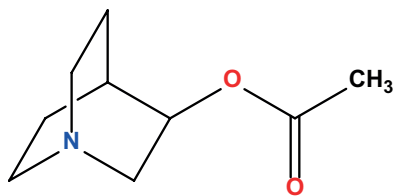
делгоцитиниб



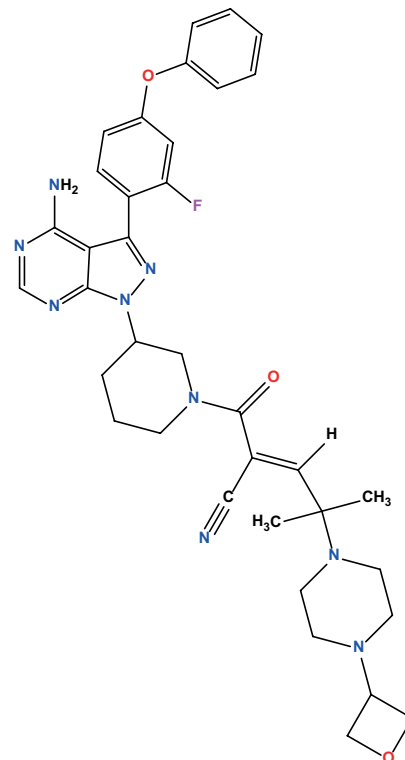
сепиаптерин



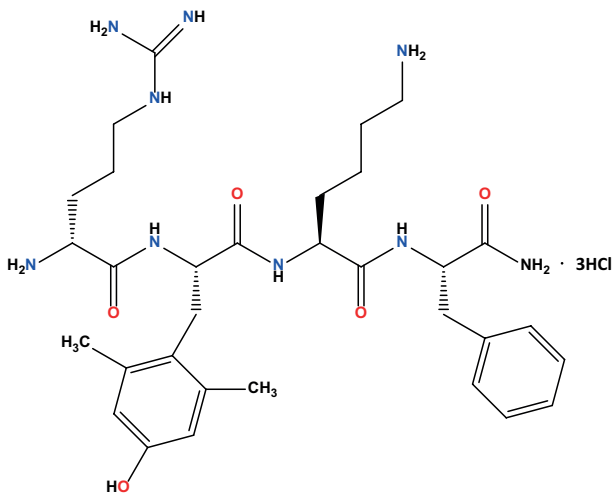
бренсокатиб



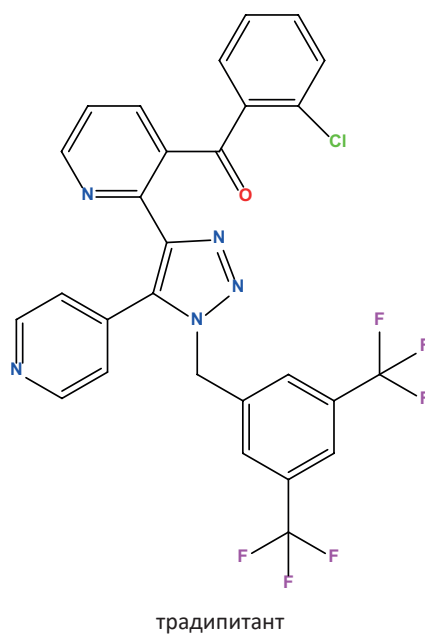
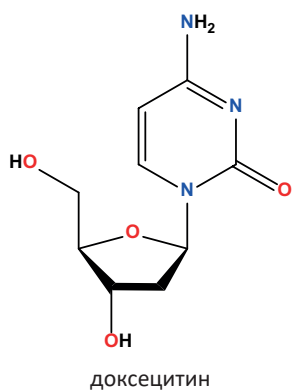
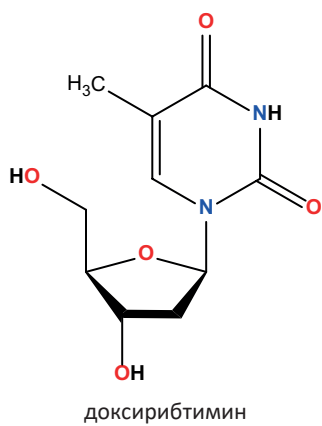
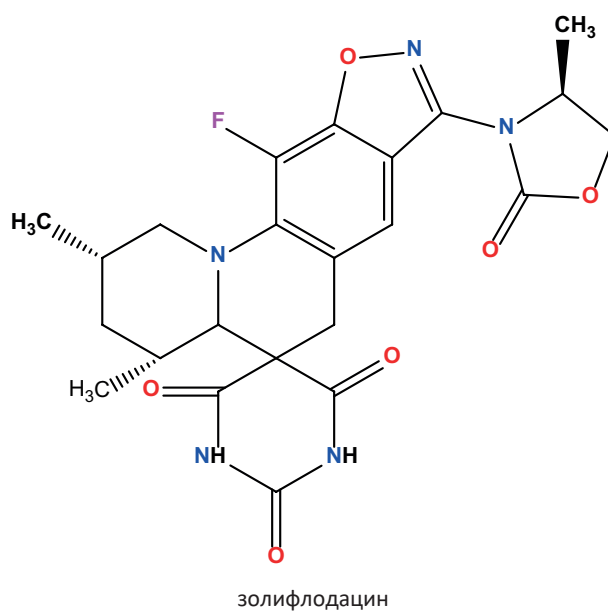
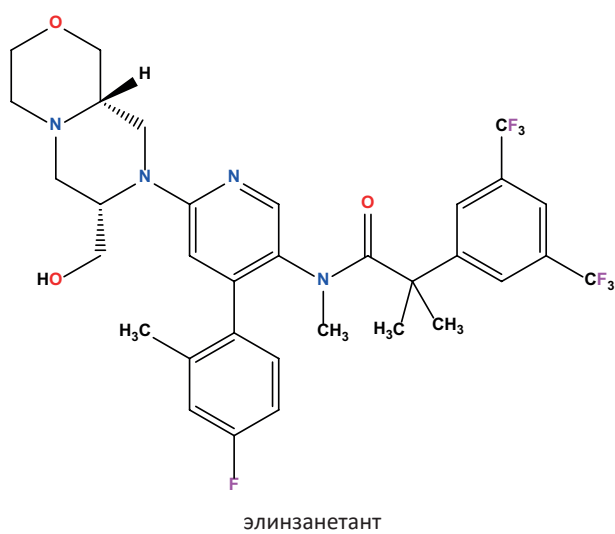
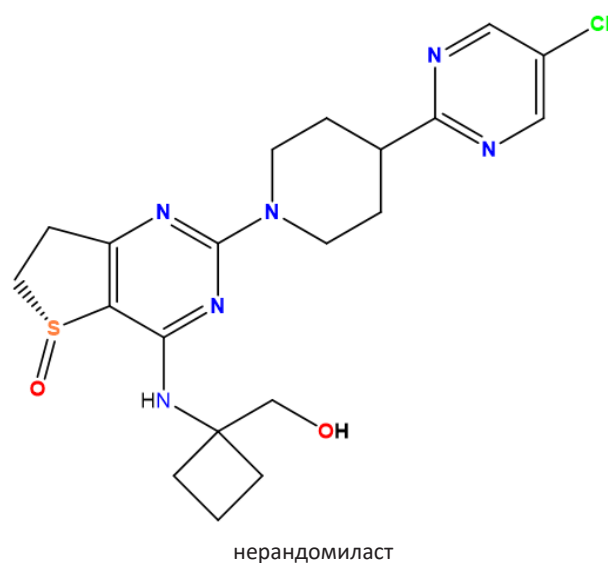
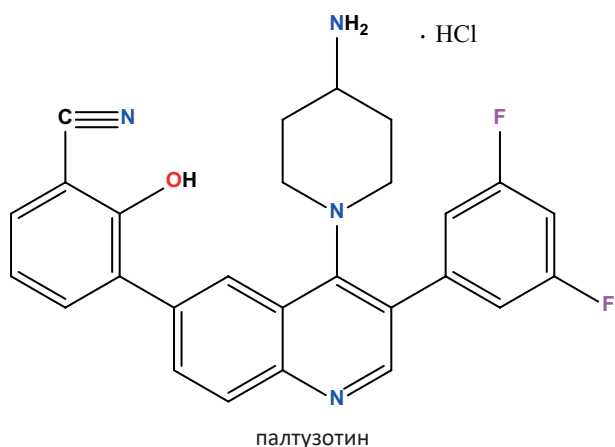
ацеклидин



рилзабрутиниб

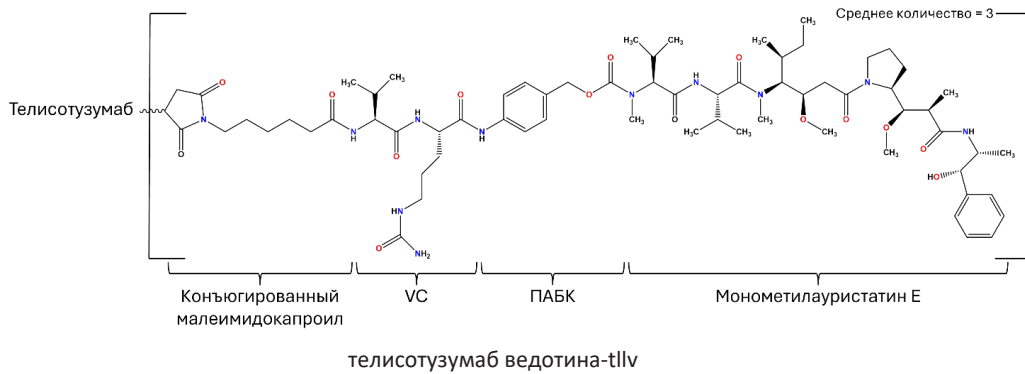


эламипретид

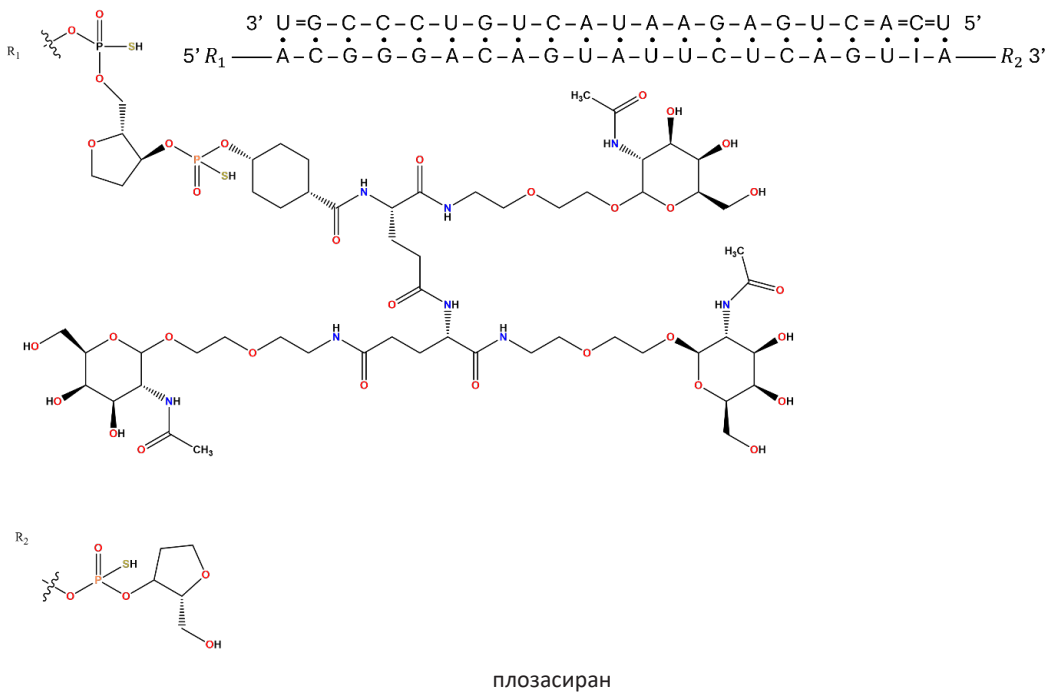
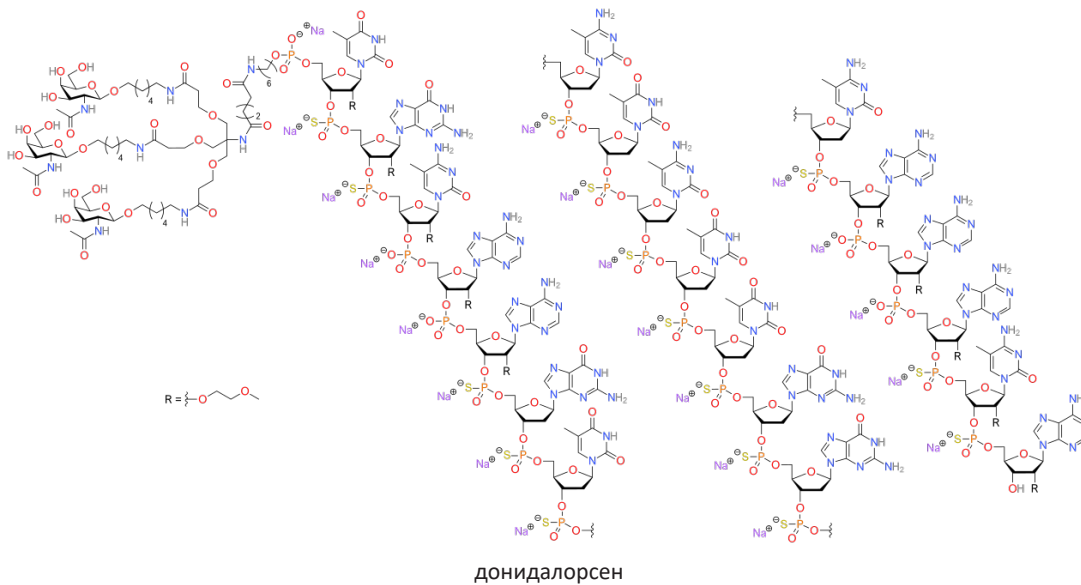


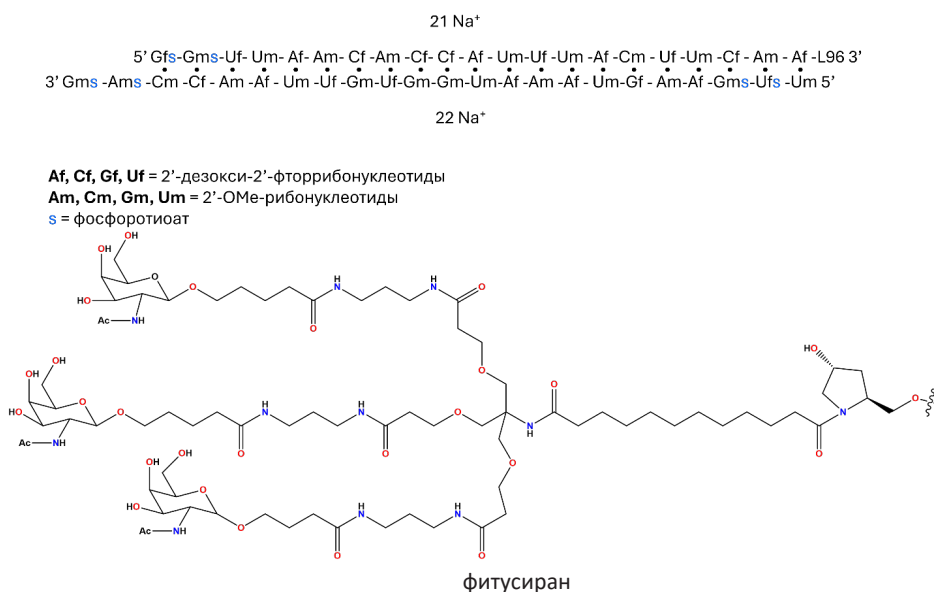
**БИОПРЕПАРАТЫ (BIOLOGICS)**

**Моноклональные антитела противоопухолевого действия**



**На основе нуклеиновых кислот**





**Рисунок 3 — Структурные формулы одобренных молекул.**

Примечание: вс – валинцитруллиновый линкер (valinecitrulline); ПАБК – парааминобензойная кислота; average = 3 – в среднем 3 молекулы конъюгировано с антителом.

**Сунвозертини**<sup>69</sup> (ZEGFROVY™, таблетки для перорального приёма) — ингибитор киназ, предназначенный для терапии местнораспространенного или метастазирующего НМРЛ с инсертационными мутациями в экзоне 20 гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) у взрослых пациентов, болезнь у которых прогрессировала на фоне или после применения химиотерапии препаратами платины [8]. Сунвозертиниб в культуре клеток, экспрессирующих различные варианты мутаций в экзоне 20 EGFR, ингибировал фосфорилирование EGFR в концентрациях в 2–10 раз меньше, чем при воздействии на дикий тип гена [9].

**Дордавипрон**<sup>10</sup> (MODEYSO™, капсулы для перорального применения) — активатор протеаз, предназначенный для лечения диффузной глиомы срединной линии, содержащей мутацию H3 K27M, с прогрессированием заболевания после предшествующей терапии. Дордавипрон является активатором митохондриальной казеинолитической протеазы P, а также блокатором дофаминового рецептора D2. Диффузные глиомы срединной линии, содержащие мутацию H3 K27M, связаны с потерей триметилирования H3 K27 [10]. В условиях *in vitro* дордавипрон активировал интегрированный стрессовый ответ, индуцировал апоптоз и изменял митохондриальный метаболизм, что приводило к восстановлению триметилирования гистона H3 K27 в моделях диффузной глиомы с мутацией H3 K27M [10]. Дордавипрон обладал

противоопухолевой активностью в моделях диффузной глиомы *in vivo* [10].

**Зонгертиниб**<sup>11</sup> (HERNEXEOS®, таблетки для перорального применения) — ингибитор киназ, предназначенный для лечения взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим НМРЛ несквамозного типа, опухоли которых имеют активирующие мутации в домене тирозин-киназы HER2, выявленные с помощью одобренного FDA теста, и которые ранее получали системную терапию. В условиях *in vitro* зонгертиниб ингибировал фосфорилирование HER2, нисходящую передачу сигналов HER2 (фосфорилирование ERK) и пролиферацию клеток рака легких, содержащих активирующие мутации в тирозин-киназном домене HER2 [11]. В условиях *in vivo* зонгертиниб продемонстрировал противоопухолевую активность в мышинных ксенотрансплантационных моделях НМРЛ, содержащих активирующие мутации в тирозин-киназном домене HER2 [12].

**Авутометиниб и дефактиниб**<sup>12,13</sup> (Автомарки Fakzynja Co-Pack, отдельные таблетки для перорального введения) — ингибиторы киназ, предназначенные для лечения рецидивирующего низкодифференцированного серозного рака яичников с мутацией гена KRAS после предшествующей системной терапии. Авутометиниб — ингибитор киназы митоген-активируемой протеинкиназы (MEK1). Он индуцирует образование неактивных комплексов

<sup>9</sup> Drugs.com. Sunvozertinib. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB18925>

<sup>10</sup> Drugs.com. Dordaviprone. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14844>

<sup>11</sup> Drugs.com. Zongertinib. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB18762>

<sup>12</sup> Drugs.com. Avutometinib. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15254>

<sup>13</sup> Drugs.com. Defactinib. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12282>

RAF/MEK, что препятствует пролиферации клеток, содержащих мутации гена *KRAS*. Дефактиниб — ингибитор FAK и пролин-обогащенной тирозинкиназы-2 (Pyk2), двух членов семейства нерецепторных тирозинкиназ FAK. Дефактиниб ингибировал аутофосфорилирование FAK в раковых клетках *in vitro* и в моделях ксенотрансплантатов у мышей. Вместе эти лекарственные средства выражено подавляли пролиферацию клеток *in vitro* и проявляли противоопухолевую активность в моделях опухолей у мышей, включая низкодифференцированный серозный рак яичников [13].

**Имлюнестрант**<sup>14</sup> (Inluriyo, таблетки для перорального применения) — антагонист рецептора эстрогена, предназначенный для лечения эстроген-рецептор-позитивного, эстроген-эпидермального фактора роста человека 2-негативного, эстроген-рецептор-1-мутированного распространенного или метастатического рака молочной железы с прогрессированием заболевания после как минимум одного курса эндокринной терапии. Имлюнестрант — антагонист рецепторов к эстрогену (estrogen receptor, ER) обладающий высокой аффинностью к подтипу ER $\alpha$ . Связываясь с рецептором, лекарственное средство ингибирует ER-зависимую транскрипцию в опухолевых клетках, что приводит к подавлению их пролиферации [14]. Имлюнестрант продемонстрировал противоопухолевую активность *in vitro* и *in vivo* на ксенотрансплантационных моделях ER+ рака молочной железы, включая модели с мутациями, соответствующими показанию [15].

**Зифтомениб**<sup>15</sup> (Komzifti, капсулы для перорального применения) — ингибитор менина, предназначенный для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным острым миелоидным лейкозом, имеющих восприимчивую мутацию нуклеофосмина 1, у которых отсутствуют удовлетворительные альтернативные варианты лечения. Зифтомениб блокирует взаимодействие менина и лизин-К-специфической метилтрансферазы 2A (KMT2A), что очень важно в контексте некоторых острых видов лейкозиев: при наличии мутации в гене *NPM1* увеличивается сродство комплекса KMT2A-менин к промоторам лейкогенных генов. В доклинических исследованиях зифтомениб продемонстрировал противоопухолевую активность *in vitro* и *in vivo* на моделях лейкозиев с мутацией *NPM1* [16].

**Севабертиниб**<sup>16</sup> (Nurpno, таблетки для перорального применения) — ингибитор киназы, предназначенный для лечения

местнораспространенного или метастатического НМРЛ несквамозного типа с опухолями, имеющими активирующие мутации в домене тирозинкиназы HER2, у пациентов, получавших системную терапию. Севабертиниб является обратимым ингибитором киназы HER2. Он также проявляет активность в отношении EGFR. В условиях *in vitro* севабертиниб ингибировал фосфорилирование HER2 и нижележащие сигнальные пути в раковых клетках с изменениями HER2, а также пролиферацию раковых клеток, экспрессирующих HER2 дикого типа или имеющих мутации HER2 [17]. В условиях *in vivo* севабертиниб обладал противоопухолевой активностью у мышей с подкожными ксенотрансплантатами клеток, полученных из опухолей НМРЛ человека, содержащих активирующую мутацию экзона 20 HER2 [17].

**Мирдаметиниб**<sup>17</sup> (Gomekli, капсулы для перорального применения и таблетки для приготовления суспензии для перорального применения) — ингибитор киназ, предназначенный для лечения нейрофиброматоза 1 типа у пациентов с симптоматическими плексиформными нейрофибромами, которые не подлежат полному удалению. Мирдаметиниб ингибирует митоген-активированные протеинкиназы 1 и 2 (MEK 1/2). Белки MEK 1/2 являются начальными регуляторами сигнального пути внеклеточной сигнальной киназы ERK. В условиях *in vitro* мирдаметиниб ингибировал киназную активность MEK1 и MEK2, а также последующее фосфорилирование ERK [18].

**Вимселтиниб**<sup>18</sup> (Romvimza, капсулы для перорального применения) — ингибитор киназ, предназначенный для лечения симптоматической гигантоклеточной опухоли синовиальной оболочки сухожилий, хирургическое удаление которой потенциально может привести к ухудшению функциональных ограничений или тяжелой заболеваемости. В условиях *in vitro* вимселтиниб ингибировал аутофосфорилирование CSF1R, передачу сигналов, индуцированную связыванием лиганда CSF1, и пролиферацию клеток, экспрессирующих CSF1R [19].

#### Иммунотропные препараты

**Себетралстат**<sup>19</sup> (EKTERLY, таблетки для перорального применения) — ингибитор калликреина, предназначенный для лечения острых приступов наследственного отека Квинке. Себетралстат является конкурентным обратимым ингибитором плазменного калликреина. Плазменный калликреин — это сериновая протеаза,

<sup>14</sup> Drugs.com. Imlunestrant. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB19043>

<sup>15</sup> Drugs.com. Ziftomenib. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB17171>

<sup>16</sup> Drugs.com. Sevaertinib. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB21667>

<sup>17</sup> Drugs.com. Mirdametinib. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB07101>

<sup>18</sup> Drugs.com. Vimseltinib. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB17520>

<sup>19</sup> Drugs.com. sebetralstat — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.drugs.com/sebetralstat.html>

которая расщепляет высокомолекулярный кининоген, высвобождая брадикинин, который увеличивает сосудистую проницаемость за счет активации рецепторов брадикинина, вызывая отек. Себетралстат ингибирует расщепление кининогена и снижает выработку брадикинина, тем самым облегчая клинические симптомы острого эпизодического приступа наследственного отека Квинке [20, 21]. Себетралстат также ингибирует механизм положительной обратной связи калликреин-кининовой системы плазменным калликреином, тем самым снижая уровень фактора XIIa и дополнительную выработку плазменного калликреина [22].

**Ремибрутиниб**<sup>20</sup> (Rhapsido, таблетки для перорального применения), ингибитор киназ, предназначенный для лечения хронической спонтанной крапивницы у взрослых, у которых сохраняются симптомы, несмотря на лечение антигистаминными препаратами H1-типа. Ремибрутиниб является низкомолекулярным обратимым ингибитором тирозинкиназы Брутона. Таким образом, механизм его действия схож с рилзабрутинибом, однако ремибрутиниб обладает влиянием на киназы, связанные с тирозинкиназой Брутона. Ремибрутиниб препятствует дегрануляции тучных клеток и базофилов, в том числе высвобождению гистамина и других провоспалительных медиаторов, опосредованное патогенными IgE или IgG, направленными против FcεR1 или IgE [23].

#### Кардиотропные препараты

**Этрипамил**<sup>21</sup> (Cardamyst, назальный спрей) — блокатор кальциевых каналов L-типа, предназначенный для лечения эпизодов пароксизмальной наджелудочковой тахикардии. Этрипамил оказывает фармакологическое действие, модулируя приток ионов кальция через клеточную мембрану клеток атриовентрикулярного узла, а также гладких мышц артерий и сократительных клеток миокарда. Прерывая рециркуляцию в атриовентрикулярном узле, этрипамил способствует восстановлению синусового ритма у пациентов с пароксизмальной наджелудочковой тахикардией [24].

**Афикамтен**<sup>22</sup> (Mycorzo, таблетки для перорального применения) — антагонист IL-5, предназначенный для лечения симптоматической обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. Афикамтен является аллостерическим обратимым ингибитором двигательной активности сердечного миозина. Афикамтен снижает силу, генерируемую

миозином в сердечном саркомере, что способствует патофизиологии гипертрофической кардиомиопатии. У пациентов с гипертрофической кардиомиопатией ингибирование миозина с помощью афикамтена снижает сократительную способность сердца и уменьшает обструкцию выходного тракта левого желудочка [25].

#### Другие препараты для лечения различных патологий

**Сузетриджин**<sup>23</sup> (JOURNAVX, таблетки для перорального применения) — блокатор Na<sup>+</sup>-каналов, предназначенный для лечения острой боли средней или выраженной тяжести у взрослых. Сузетриджин — селективный ингибитор потенциалзависимых каналов Nav1.8. Этот канал экспрессируется на поверхности периферических афферентных нейронов, в том числе нейронов спинального ганглия. В нейронах спинального ганглия канал Nav1.8 отвечает за передачу болевого потенциала действия [26]. С помощью селективного ингибирования каналов Nav1.8 сузетриджин подавляет передачу болевого сигнала в спинной и головной мозг. Главный метаболит сузетриджина — M6-SUZ — слабее сузетриджина в 3,7 раз [27].

**Гепотидацин**<sup>24</sup> (BLUJERA, таблетки для перорального применения) — триазааценафтиленовый антибиотик, применяемый для лечения пациенток старше 12 лет с массой тела не менее 40 кг с неосложненными инфекциями мочевыводящих путей, вызванными *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, комплексом *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus saprophyticus* или *Enterococcus faecalis*. Гепотидацин подавляет работу бактериальной топоизомеразы II типа (ДНК-гираза) и топоизомеразы IV типа, что приводит к прекращению репликации ДНК в бактериальной клетке. Вещество обладает бактерицидной активностью с прямой зависимостью выраженности эффекта от времени экспозиции. В условиях *in vitro* при использовании 5-кратной МПК, постэкспозиционное антибактериальное действие в отношении *Escherichia coli* составляет 1,8–2,2 ч, в отношении *Klebsiella pneumoniae* — 1–6,6 ч, в отношении *Proteus mirabilis* — 1,4–3 ч, в отношении *Citrobacter freundii* — 1–2,6 ч, в отношении *Staphylococcus saprophyticus* — 2,7–4,3 ч и в отношении *Enterococcus faecalis* — 1,2–2,7 ч [28–30].

**Атрасентан**<sup>25</sup> (VANRAFIA™, таблетки для перорального применения) — антагонист рецептора эндотелина (ET), предназначенный для снижения протеинурии у взрослых пациентов с первичной

<sup>20</sup> Drugs.com. Remibrutinib. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB16852>

<sup>21</sup> Drugs.com. Etripamil. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12605>

<sup>22</sup> Drugs.com. Aficamten. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB18490>

<sup>23</sup> Drugs.com. Suzetrigine. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB18927>

<sup>24</sup> Drugs.com. Gepotidacin. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12134>

<sup>25</sup> Drugs.com. Atrasentan. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06199>

болезнью Берже (нефропатия связанная с иммуноглобулином А) с риском прогрессирования и отношением белок/креатинин в моче  $\geq 1,5$  г/г. ЛП одобрен по ускоренной процедуре из-за выявленной способности снижать протеинурию. На момент написания статьи не известно, обладает ли ЛП способностью замедлять ухудшение функции почек у пациентов с болезнью Берже. Атрасентан — антагонист ETA с константой ингибирования (inhibition constant, Ki) равной 0,034 нмоль/л, что более чем в 1800 раз специфичнее, чем Ki для ETB [31–33]. Считается, что эндотелин участвует в патогенезе болезни Берже, воздействуя на рецептор ETA [34].

**Аколтремон**<sup>26</sup> (TRYPTYR®, капли для глаз 0,003%) — агонист терморцептора катионного канала 8, действующего по механизму транзитного рецепторного потенциала подсемейства меластатина (Transient receptor potential cation channel subfamily M, TRPM8), предназначенный для лечения симптомов сухого глаза. Аколтремон, стимулируя терморцепторы TRPM8 активирует тройничный нерв, что приводит к усилению базальной выработки слёз [35].

**Делгоцитиниб**<sup>27</sup> (ANZUPGO®, крем для местного применения) — ингибитор янус-киназ, предназначенный для лечения хронической экземы рук средней и тяжелой степени, когда применение топических кортикостероидов нецелесообразно или не дает достаточного эффекта. Делгоцитиниб подавляет активность JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназы 2. Сигнальный путь JAK включает мобилизацию сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (STAT) рецепторов цитокинов, а также активацию STAT в ядре, что способствует генной экспрессии, регулируемой цитокинами. Все это способствует индукции специфических биологических реакций в клетках-мишенях [36]. Точный механизм действия делгоцитиниба при лечении умеренной и тяжелой хронической экземы рук в настоящее время неизвестен.

**Сепиаптерин**<sup>28</sup> (SEPIENCE, порошок для перорального применения) — активатор фениламингидроксилазы, предназначенный для лечения гиперфенилаланиемии у пациентов с фенилкетонурией, поддающейся лечению сепиаптерином, в сочетании с диетой, ограничивающей содержание фенилаланина [37–39]. Механизм действия сепиаптерина основан на том, что он является предшественником кофактора тетрагидробиоптерина, который активирует фенилаланингидроксилазу [39].

<sup>26</sup> Drugs.com. Acoltremon. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB19202>

<sup>27</sup> Drugs.com. Delgocitinib. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB16133>

<sup>28</sup> Drugs.com. Sepiapterin. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB16326>

**Ацеклидин**<sup>29</sup> (VIZZ™, глазные капли) — агонист холинергических рецепторов, предназначенный для лечения пресбиопии (возрастная дальнозоркость). Ацеклидин стимулирует мускариновые рецепторы, расположенные в гладкомышечных клетках. Лекарственное средство обладает селективным действием в отношении мышц зрачка, почти не воздействуя на цилиарные мышцы. Вызывая сокращение сфинктера радужной оболочки, ацеклидин создает эффект обскура, таким образом увеличивая глубину резкости и улучшая зрение [40, 41].

**Бренсокатиб**<sup>30</sup> (Brinsupri, таблетки для перорального применения) — ингибитор ДПП-1, предназначенный для лечения бронхоэктазии, не связанной с муковисцидозом. Бренсокатиб является конкурентным ингибитором ДПП-1. ДПП-1 активирует провоспалительные сериновые протеазы нейтрофилов (NSP) во время их созревания в костном мозге. Активированные NSP участвуют в патогенезе воспаления костного мозга, опосредованного нейтрофилами. Подавление работы ДПП-1 в клеточных культурах снижает активность NSP [42]. Этот эффект был подтвержден в клинических исследованиях у пациентов с бронхоэктазией, не связанной с муковисцидозом [43].

**Рилзабрутиниб**<sup>31</sup> (Wayrizl, таблетки для перорального применения) — ингибитор киназ, предназначенный для лечения стойкой или хронической иммунной тромбоцитопении, которая недостаточно поддается лечению иммуноглобулинами, анти-D-терапией или кортикостероидами. Рилзабрутиниб является низкомолекулярным обратимым ингибитором тирозинкиназы Брутона. Терапевтический эффект рилзабрутиниба при иммунной тромбоцитопении опосредуется иммуномодуляцией, включая: 1) ингибирование активации В-клеток; 2) прерывание фагоцитоза клеток, покрытых антителами, посредством Fcγ-рецептора в селезенке и печени. В условиях *in vitro* рилзабрутиниб снижал передачу сигналов аутоантител через путь FcγR, блокировал передачу сигналов В-клетками и уменьшал образование аутоантител за счет воздействия на активацию В-клеток [44, 45].

**Эламипретид**<sup>32</sup> (Forzinity, раствор для подкожного введения) — митохондриальный кардиолипидный связывающий агент, предназначенный для улучшения мышечной силы у пациентов с синдромом Барта, вес

<sup>29</sup> Drugs.com. Aceclidine. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13262>

<sup>30</sup> Drugs.com. Brensocatib. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15638>

<sup>31</sup> Drugs.com. Rilzabrutinib. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB17709>

<sup>32</sup> Drugs.com. Elamipretide. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11981>

которых составляет не менее 30 кг. Эламипретид представляет собой вещество, обладающее способностью хелатировать митохондриальный кардиолипид, что нормализует морфологию и существенно усиливает функцию митохондрий [46, 47].

**Палтузотин**<sup>33</sup> (Palsonify, таблетки для перорального применения) — агонист рецептора соматостатина, предназначенный для лечения акромегалии у взрослых, у которых наблюдался недостаточный ответ на хирургическое вмешательство и/или для которых хирургическое вмешательство не является возможным вариантом лечения. Как и естественный соматостатин, палтузотин подавляет секрецию гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1. Лекарственное средство обладает селективным агонизмом в отношении рецептора соматостатина 2 (SSTR2) с минимальным сродством к другим подтипам рецепторов соматостатина. Палтузотин ингибировал накопление цАМФ посредством активации человеческого SSTR2 при медианной эффективной концентрации 0,25 нмоль/л [48–50].

**Нерандомиласт**<sup>34</sup> (Jascayd, таблетки для перорального применения) — ингибитор ФДЭ-4, предназначенный для лечения идиопатического фиброза легких. ФДЭ-4 в норме осуществляет гидролиз и инактивацию цАМФ. Нерандомиласт обладает сродством к изоферменту ФДЭ-4В, превышающим сродство к другим изоферментам — А, С, D. Нерандомиласт оказывает как антифибротическое, так и иммуномодулирующее действие, поскольку ингибирование ФДЭ-4В повышает внутриклеточный уровень цАМФ и снижает экспрессию профибротических факторов роста и воспалительных цитокинов, которые чрезмерно экспрессируются при идиопатическом фиброзе легких [51].

**Элинзанетант**<sup>35</sup> (Lynkuet, капсулы для перорального применения) — антагонист рецептора нейрокина (НК) 1 и 3, предназначенный для лечения вазомоторных симптомов средней и тяжелой степени, связанных с менопаузой. Ингибирование субстанции Р и нейрокина В посредством антагонизма сигнальных путей рецепторов NK1 и NK3 на нейронах кинуренина/нейрокина В/динорфина может модулировать нейронную активность в терморегуляции, связанной с приливами. Элинзанетант обладает сродством к рецепторам NK1 и NK3, но не к NK2. Эффективность препарата Lynkuet в лечении умеренных и тяжелых вазомоторных симптомов, связанных с менопаузой, подтверждена в двух рандомизированных, двойных

слепых, плацебо-контролируемых, многоцентровых клинических исследованиях (796 женщин с частотой умеренных или тяжелых приливов жара, включая ночные, не менее 50 в неделю) [52, 53]. В обоих исследованиях в группах терапии Lynkuet отмечалось статистически значимое и клинически значимое снижение частоты умеренных и тяжелых приливов жара (не менее чем на 2 эпизода в течение 24 ч) к 4 и 12 неделям по сравнению с плацебо [52, 53].

**Доксецитин и доксирибтимин**<sup>36,37</sup> (Kygevvi, порошок для приготовления раствора для перорального применения) — пиримидиновые нуклеозиды, предназначенные для лечения дефицита тимидинкиназы 2 у пациентов, у которых симптомы начинают проявляться в возрасте 12 лет и младше. Применение доксеметина и доксирибтимина направлено на включение пиримидиновых нуклеозидов, дезоксицитидина и дезокситимидина, в митохондриальную ДНК скелетных мышц. Это действие восстанавливало количество копий митохондриальной ДНК у мышей с мутацией тимидинкиназы 2 [54, 55, 56].

**Золифлодацин**<sup>38</sup> (Nuzolvence, гранулы для приготовления суспензии для перорального применения) — ингибитор топоизомеразы II типа (Спирипиримидинетрион), предназначенный для лечения неосложненной урогенитальной гонореи, вызванной *Neisseria gonorrhoeae*. Золифлодацин является ингибитором бактериальных топоизомераз II типа (ДНК-гиразы и топоизомеразы IV) — ферментов, необходимых для синтеза ДНК и имеющих важное значение для функционирования и размножения бактерий. В исследованиях золифлодацина *in vitro* выявили активность против мультирезистентных штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, включая штаммы, устойчивые к цефтриаксону и азитромицину, без перекрестной резистентности к другим антибиотикам [57, 58].

**Традипитант**<sup>39</sup> (Nereus, капсулы для перорального применения) — антагонист рецепторов субстанции Р/нейрокина-1, предназначенный для лечения рвоты из-за укачивания. Традипитант не обладает сродством к рецепторам NK2 и NK3, серотониновым, дофаминовым, холинергическим или гистаминовым рецепторам. В экспериментах на животных установили, что традипитант подавляет рвоту, вызванную ЛП. Исследования с использованием позитронно-эмиссионной томографии человека

<sup>33</sup> Drugs.com. Paltusotine. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB16277>

<sup>34</sup> Drugs.com. Nerandomilast. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB18237>

<sup>35</sup> Drugs.com. Elinzanetant. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB18968>

<sup>36</sup> Drugs.com. Doxycitine. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB02594>

<sup>37</sup> Drugs.com. Thymidine. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB04485>

<sup>38</sup> Drugs.com. Zoliflodacin. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12817>

<sup>39</sup> Drugs.com. Tradipitant. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12580>

с применением традипитанта показали, что он проникает через гематоэнцефалический барьер и связывается с рецепторами NK-1 в головном мозге [59, 60].

### БИОПРЕПАРАТЫ (Biologicals)

#### Моноклональные антитела противоопухолевого действия

**Датопотамаб дерукстекан-dlnk<sup>40</sup>** (DATROWAY®, раствор для внутривенного введения) — конъюгат антитела, связывающего опухоль-ассоциированный трансдуктор кальциевого сигнала 2 (Trop-2) и ингибитора топоизомеразы. Препарат показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим раком молочной железы (HR-положительный, HER2-отрицательный, IHC 0, IHC 1+ или IHC 2+/ISH-), ранее получавших гормональную терапию по поводу этого заболевания. Дерукстекан — ингибитор топоизомеразы I присоединенный к антителу (датопотамаб) с помощью расщепляемого линкера. После связывания с Trop-2, низкомолекулярная часть молекулы (дерукстекан) проникает в опухолевую клетку. Ингибирование топоизомеразы приводит к повреждению ДНК и апоптотической гибели клеток. *In vivo* ЛП проявляло противоопухолевую активность у мышей с раком молочной железы [61, 62].

**Пенпулимаб-кцqx<sup>41</sup>** (penpulimab-kcqx, раствор для внутривенного введения) — антитело, блокирующее рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1). Связывание лигандов PD-1, PD-L1 и PD-L2, с рецептором PD-1, обнаруженным на Т-клетках, ингибирует пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов. Повышение уровня лигандов PD-1 наблюдается в некоторых опухолях, и передача сигналов по этому пути может способствовать подавлению активного иммунного надзора Т-клеток за опухолями. ЛП представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, которое связывается с PD-1 и блокирует его взаимодействие с PD-L1 и PD-L2, снимая опосредованное PD-1 ингибирование иммунного ответа, включая противоопухолевый иммунный ответ [63]. В мышинных моделях опухолей блокирование активности PD-1 приводило к снижению роста опухоли. Пенпулимаб-кцqx применяется в комбинации с цисплатином или карбоплатином и гемцитабином для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или метастатической некератинизирующей карциномой носоглотки, или в качестве монотерапии во время или после химиотерапии на основе

<sup>40</sup> Drugs.com. Datopotamab deruxtecán. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB16410>

<sup>41</sup> Drugs.com. Penpulimab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB16747>

препаратов платины и как минимум одной другой предшествующей линии терапии [63].

**Телисотузумаб ведотин-tllv<sup>42</sup>** (Emrelis, раствор для внутривенного введения) — моноклональное антитело, предназначенное для лечения местнораспространенного или метастатического НМРЛ с высокой экспрессией белка c-Met после предшествующей системной терапии. Телисотузумаб ведотин — антитело к c-Met, конъюгированное с ЛП. Антитело, является гуманизированным IgG1 к поверхностному рецептору фактора роста гепатоцитов. Малая молекула — монометил ауристатин Е (ММАЕ), соединенная с антителом с помощью расщепляемого протеазами линкера — это вещество, обладающее способностью разрушать микротрубочки. После связывания с клетками, экспрессирующими c-Met, телисотузумаб ведотин интегрируется внутрь клетки, а ММАЕ высвобождается после расщепления линкера. ММАЕ разрушает сеть микротрубочек активно делящихся клеток, что приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу. В ксенотрансплантатах НМРЛ телисотузумаб ведотин обладал противоопухолевой активностью [64].

**Линвосельтамаб-gcpt<sup>43</sup>** (Lynsozyfic, раствор для внутривенного введения) — моноклональное антитело, предназначенное для лечения рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы после как минимум четырех предшествующих линий терапии, включая ингибитор протеасомы, иммуномодулирующий препарат и моноклональное антитело против CD38. ЛП представляет собой биспецифическое антитело, активирующее Т-клетки за счет связывания с CD3 и антигеном созревания В-клеток (BCMA). BCMA экспрессируется на поверхности клеток множественной миеломы и некоторых здоровых В-клеток [65]. В условиях *in vitro* линвосельтамаб активировал Т-клетки, стимулировал высвобождение провоспалительных цитокинов, что приводило к лизису клеток множественной миеломы [66]. В исследованиях с использованием мышей линвосельтамаб проявлял противоопухолевую активность [67].

**Пембролизумаб и бергиалуронидаза альфа-ртрh<sup>44,45</sup>** (Keytruda Qlex, раствор для подкожного введения) — моноклональное антитело, предназначенное для лечения солидных опухолей у взрослых и детей (12 лет и старше), которым

<sup>42</sup> Drugs.com. Telisotuzumab vedotin. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15104>

<sup>43</sup> Drugs.com. Linvoseltamab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB17447>

<sup>44</sup> Drugs.com. Pembrolizumab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09037>

<sup>45</sup> Drugs.com. Berahyaluronidase alfa. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB22790>

ранее было показано внутривенное введение пембролизумаба. Связывание лигандов PD-1, PD-L1 и PD-L2, с рецептором PD-1 Т-клеток, ингибирует их пролиферацию и продукцию цитокинов. Повышение уровня лигандов PD-1 наблюдают в некоторых опухолях, и передача сигналов по этому пути может способствовать подавлению активного иммунного надзора Т-клеток за опухолями. Пембролизумаб связывается с рецептором PD-1 и блокирует его взаимодействие с PD-L1 и PD-L2, снимая опосредованное PD-1 ингибирование иммунного ответа, включая противоопухолевый иммунный ответ. В сингенных моделях опухолей у мышей блокирование активности PD-1 приводило к снижению роста опухоли. Комбинированное лечение блокирующим антителом к PD-1 и ингибитором киназы леватинибом снижало количество ассоциированных с опухолью макрофагов, увеличивало количество активированных цитотоксических Т-клеток и замедляло рост опухоли в сингенных моделях опухолей [68, 69]. Берагиалуронидаза альфа — эндогликозидаза — является вариантом человеческой гиалуронидазы PH20, которая временно и локально расщепляет гиалуронан. Гиалуронан — это полисахарид, содержащийся во внеклеточном матриксе подкожной ткани. В отличие от стабильных структурных компонентов интерстициального матрикса, гиалуронан имеет период полураспада приблизительно полдня. Гиалуронидаза увеличивает проницаемость подкожной ткани за счет деполимеризации гиалуронана [70, 71].

#### **Моноклональные антитела с иными эффектами**

**Нипокалимаб**<sup>46</sup> (ИМААВУ<sup>TM</sup>, раствор для внутривенного введения) — моноклональное антитело человека класса IgG1, которое связывается с неонатальным Fc-рецептором (FcRn), что приводит к снижению уровня циркулирующего IgG. У пациентов с положительным результатом на аутоантитела к AChR и MuSK, получавших лечение ИМААВУ, наблюдали снижение уровня аутоантител к AChR и MuSK по сравнению с исходным уровнем. Применяется для лечения миастении гравис [72].

**Клесровимаб-cfor**<sup>47</sup> (Enflonsia, раствор для внутримышечного введения) — моноклональное антитело, предназначенное для профилактики РСВ — заболевания нижних дыхательных путей у новорожденных и младенцев, родившихся во время или вступающих в первый сезон РСВ-инфекции. Клесровимаб — это рекомбинантный нейтрализующий IgG1к с заменой 3 аминокислот —

M252Y/S254T/T256E — в Fc-фрагменте. За счёт этой замены увеличивается связывание с неонатальным FcR, что приводит к увеличению периода полувыведения из сыворотки крови. Клесровимаб усиливает пассивный иммунитет, воздействуя на внеклеточный домен белка слияния РСВ и предотвращая слияние вирусной и клеточной мембран и последующее проникновение вируса в клетку [73].

**Гарадацимаб-gxii**<sup>48</sup> (Andembry, раствор для подкожного введения) — моноклональное антитело, предназначенное для предотвращения приступов наследственного отека Квинке. Гарадацимаб представляет собой ингибитор активированного фактора Хагемана (фактор XIIa), связывающийся с его каталитическим доменом. Фактор XIIa — первый в контактном пути активации свертывания, он инициирует воспалительную брадикинин-продуцирующую калликреин-кининовую систему. Ингибирование фактора XIIa препятствует активации прекалликреина до калликреина и образование брадикинина, который связан с воспалением и отеком при приступах наследственного ангиоотека, тем самым замедляя каскад событий, ведущих к приступу [74].

**Сибепренлимаб-szsi**<sup>49</sup> (Voухast, раствор для подкожного введения) — моноклональное антитело, предназначенное для снижения протеинурии при первичной нефропатии, вызванной иммуноглобулином А, у взрослых с риском прогрессирования заболевания. Сибепренлимаб является блокатором лиганда А индуцирующего пролиферацию (A proliferation-inducing ligand, APRIL). ЛП связывается с APRIL (константа диссоциации 0,95 пмоль/л), блокируя передачу сигналов через ВСМА и рецепторы трансмембранного активатора, модулятора кальция и лиганда циклофилина (TAC1) [75]. Ингибирование APRIL приводит к снижению уровня сывороточного галактозодефицитного иммуноглобулина А1 (Gd-IgA1), который участвует в патогенезе первичной нефропатии, вызванной иммуноглобулином А [75].

**Депемокимаб-ulaa**<sup>50</sup> (Exdensur, раствор для подкожного введения) — моноклональное антитело, предназначенное для лечения тяжелой формы астмы с эозинофильным фенотипом, в качестве дополнительной поддерживающей терапии. Тяжелую астму определяют, как астму, требующую лечения ингаляционными кортикостероидами в средних или высоких дозах в сочетании со второй терапией (например, системными кортикостероидами или биологическими препаратами) для предотвращения

<sup>46</sup> Drugs.com. Nipocalimab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB16257>

<sup>47</sup> Drugs.com. Clesrovimab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB18877>

<sup>48</sup> Drugs.com. Garadacimab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15629>

<sup>49</sup> Drugs.com. Sibeprenlimab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB18919>

<sup>50</sup> Drugs.com. Depemokimab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB18846>

ее неконтролируемого развития, или которая остаётся неконтролируемой, несмотря на лечение. Астма с эозинофильным фенотипом — это подтип астмы, характеризующийся повышенным уровнем эозинофилов (типа белых кровяных клеток) в дыхательных путях и/или крови. Демепокимаб-улаа — ультрадлительно действующий антагонист ИЛ-5, который предотвращает активацию соответствующего рецептора на поверхности эозинофилов, что, в свою очередь, снижает продукцию, активацию и выживаемость эозинофилов в организме [76].

**Нарсоплимаб-wuug<sup>51</sup>** (Yartemlea, раствор для внутривенного введения) — моноклональное антитело, предназначенное для лечения тромботической микроангиопатии, связанной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Это моноклональное антитело, ингибирующее маннан-связывающую лектин-ассоциированную сериновую протеазу типа 2 (MASP2). Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток — системное многофакторное заболевание, вызванное повреждением эндотелиальных клеток, индуцированным иммуносупрессивной терапией, инфекцией, реакцией «трансплантат vs. хозяин» и другими факторами, связанными с трансплантацией стволовых клеток [77].

#### Другие белки

**Леродальцибеп-лига<sup>52</sup>** (Lerochol, раствор для подкожного введения) — ингибитор пропротеинконвертазы субтилизин-кексин типа 9, предназначенный для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у взрослых с гиперхолестеролемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеролемию, в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям. Леродальцибеп-лига является рекомбинантным гибридным белком, связывающимся с пропротеиновой конвертазой субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Препятствуя связыванию PCSK9 с рецептором липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности гепатоцитов, ЛП повышает количество этих рецепторов, таким образом препятствуя их деградации. ЛП используется один раз в месяц подкожно. Эффективность подтверждена данными клинической программы III фазы LIBerate, в которой приняли участие более 2900 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), без ССЗ, но с очень высоким и высоким риском их развития, включая гетерозиготную и гомозиготную семейную гиперхолестеролемию [78]. Лерохол вызывал устойчивое снижение уровня ЛПНП на

≥60% у пациентов с ССЗ или с очень высоким или высоким риском их развития и на ≥50% у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеролемией, имеющих более выраженное повышение уровня ЛПНП [79].

#### На основе нуклеиновых кислот

**Донидалорсен<sup>53</sup>** (Dawnzera, раствор для подкожного введения) — антисмысловой олигонуклеотид против прекалликреина, предназначенный для предотвращения приступов наследственного отека Квинке. Донидалорсен, выпускаемый в виде автоинъектора для однократного введения, является конъюгатом ASO-N-ацетилгалактозамина, вызывающим опосредованную рибонуклеазой H1 (RNase H1) деградацию мРНК РКК путем связывания с мРНК РКК, что приводит к снижению выработки белка РКК. РКК является проферментом плазменного калликреина, что приводит к высвобождению брадикинина, мощного вазодилатора, вызывающего отек и боль при наследственном отеке Квинке. У пациентов с наследственным отеком Квинке дефицит или дисфункция ингибитора C1 (C1-INH) приводит к чрезмерной активности плазменного калликреина, образованию брадикинина и приступам ангиоэдемы. Донидалорсен снижает концентрацию РКК, предотвращая чрезмерное образование брадикинина у пациентов с наследственным отеком Квинке [80].

**Плозасиран<sup>54</sup>** (Redempro, раствор для подкожного введения) — малая интерферирующая РНК, направленная против аполипопротеина С-III и предназначенная для снижения уровня триглицеридов у взрослых с семейным синдромом хиломикронемии [81]. Плозасиран — это миРНК, конъюгированная с N-ацетилгалактозамином, обладающая способностью разрушать мРНК аполипопротеина С-III за счет механизма РНК-интерференции. Это приводит к снижению уровня этого белка в печени и сыворотке крови. Снижение количества аполипопротеина С-III усиливает клиренс триглицеридов в сыворотке крови [82].

**Фитусиран<sup>55</sup>** (Qfitlia, раствор для подкожного введения) — миРНК, применяется для предотвращения или уменьшения частоты кровотечений при гемофилии типов А или В. Фитусиран вызывает деградацию матричной РНК посредством РНК-интерференции, снижая концентрацию антитромбина в плазме крови [83, 84].

<sup>53</sup> Drugs.com. Donidalorsen. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB18751>

<sup>54</sup> Drugs.com. Plozasiran. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB18997>

<sup>55</sup> Drugs.com. Fitusiran. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15002>

<sup>51</sup> Drugs.com. Narsoplimab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB16418>

<sup>52</sup> Drugs.com. Lerodalciber. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB19071>

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Достижения в области терапии с использованием РНК-интерференции

В 2025 году ландшафт фармацевтических инноваций ознаменовался значительным прогрессом в области РНК-терапии, особенно в тех методах, которые используют РНК-интерференцию. Этот механизм, включающий целенаправленное подавление определённых генов с помощью малых интерферирующих РНК (siRNA) или антисмысловых олигонуклеотидов (ASO), превратился из открытия, удостоенного Нобелевской премии (присужденной в 2006 году Файру и Мелло), в клинически подтверждённый подход к лечению редких и сложных заболеваний. В 2025 году FDA одобрило несколько препаратов на основе РНК-интерференции, включая фитусиран (Qfitlia) для лечения гемофилии А или В [83, 84], плозасиран (Redempro) для лечения семейного синдрома хиломикронемии [81, 82] и донидалорсен (Dawnzera) для предотвращения приступов наследственного отёка Квинке [80]. Эти одобрения стали возможны благодаря ключевым открытиям в области стабильности РНК, систем доставки и тканеспецифического таргетирования, что позволило решить давние проблемы, такие как нецелевые эффекты и быстрая деградация *in vivo*.

РНК-интерференция работает за счет использования естественного клеточного механизма для деградации транскриптов матричной РНК (мРНК), предотвращая синтез белка из генов, вызывающих заболевания. Процесс начинается с обработки двухцепочечной РНК ферментом Dicer в дуплексы siRNA, которые затем загружаются в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC). Схема процесса изображена на рисунках 4 и 5. Направляющая нить направляет RISC на расщепление комплементарной мРНК, что приводит к подавлению гена. Недавние исследования уточнили наше понимание этого пути, особенно в части оптимизации дизайна siRNA для повышения специфичности и эффективности [85, 86].

Одним из ключевых открытий, позволивших получить одобрение для этих препаратов в 2025 году, стало усовершенствование платформ доставки, в частности, конъюгатов GalNAc и липидных наночастиц. На ранних этапах развития технологии РНК-интерференции ученые испытывали трудности с системной доставкой, но технология GalNAc, в которой siRNA связывается с углеводным остатком, который соединяется с асиалогликопротеиновыми рецепторами на гепатоцитах, позволила достичь специфического воздействия на печень с эффективностью более 95% в исследованиях на животных<sup>56</sup>.

<sup>56</sup> RNAi Therapeutics, from Possibility to Patients | Alnylam® Newsroom. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://news.alnylam.com/rnai/articles/rnai-therapeutics-possibility-patients>

Донидалорсен — ASO, нацеленный на мРНК прекалликреина, при подкожном введении дольше действует, что приводит к снижению частоты приступов наследственного отёка Квинке до 80%, что доказано в ходе клинических испытаний III фазы [80, 87]. Липосомальные наночастицы, созданные по образцу мРНК-вакцин против COVID-19, инкапсулируют siRNA, чтобы избежать эндосомальной деградации, а чувствительные к pH липиды способствуют высвобождению в цитозоль клетки. Это сыграло решающую роль в одобрении фитусирана, поскольку позволяет осуществлять введение 1 раз в месяц, сохраняя при этом терапевтическое подавление антитромбина [83, 84]. Более того, носители на основе экзосом являются перспективной формой для преодоления гематоэнцефалического барьера, потенциально расширяя применение РНК-интерференции на редкие нейродегенеративные заболевания<sup>57,58</sup>.

Резкий рост числа одобрений препаратов на основе РНК-интерференции для лечения редких заболеваний в 2025 году отражает накопление данных, связывающих генетические мутации с гиперактивацией сигнальных путей. В случае гемофилии установлено, что опосредованное siRNA подавление антикоагулянтных генов, таких как антитромбин, способно функционально компенсировать дефицит факторов свертывания крови, предлагая альтернативу заместительной терапии. Данные III фазы клинических испытаний ЛП фитусиран указывали на снижение частоты эпизодов кровотечения примерно на 90%, что обусловлено селективной деградацией целевой мРНК без значимого воздействия на другие транскрипты<sup>59</sup> [88].

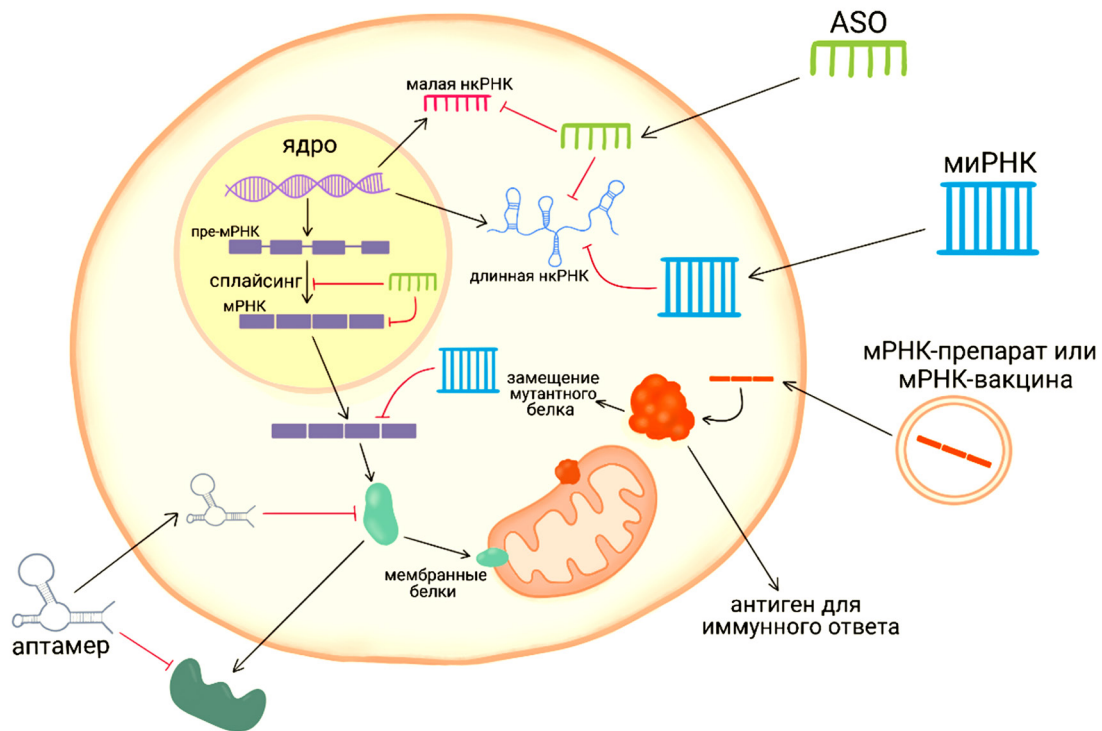
### Платформа GalNAc как ключевой драйвер эволюции РНК-терапии

Одним из наиболее значимых технологических сдвигов в фармакологии последних лет является развитие систем адресной доставки олигонуклеотидов, среди которых платформа GalNAc (N-ацетилгалактозамин) занимает доминирующее положение. Данная технология обеспечивает высокоспецифичную доставку терапевтических молекул в гепатоциты за счёт взаимодействия с асиалогликопротеиновым рецептором (ASGPR), экспрессируемым преимущественно на поверхности клеток печени [89, 90].

<sup>57</sup> RNAi-Based Therapeutics Summit 2026. Nucleic Acid Insights. DOI: 10.18609/nuc.2026.001

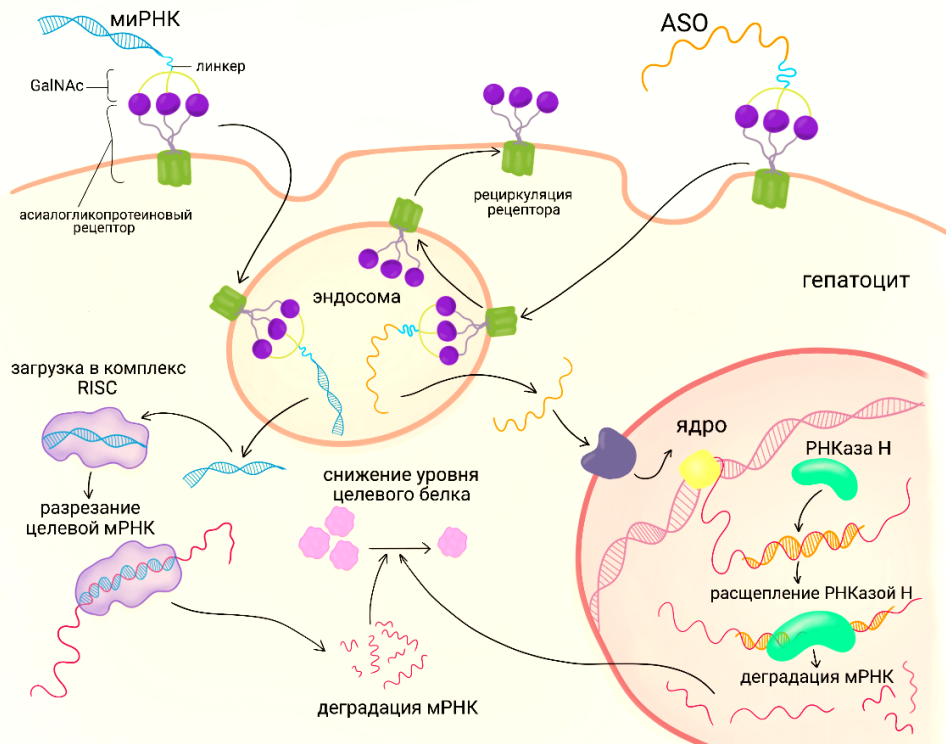
<sup>58</sup> Antisense and RNAi Therapeutics Drug Market, Global Outlook and Forecast 2026-2032. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.24marketreports.com/life-sciences/global-antisense-rnai-therapeutics-drug-forecast-market>

<sup>59</sup> HMP Global Learning Network. 2025. Advances in HAE Therapeutics Highlight Path Toward Personalized, Patient-Centered Care. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/allergy/news/advances-hae-therapeutics-highlight-path-toward-personalized-patient-centered>



**Рисунок 4 – Механизм действия интерферирующих рибонуклеиновых кислот.**

Примечание: адаптировано из [85]; малая нкРНК — малая некодирующая РНК; длинная нкРНК — длинная некодирующая РНК; ASO — антисмысловый нуклеотид; миРНК — малая интерферирующая РНК; мРНК — матричная РНК; пре-мРНК — предшественница матричной РНК.



**Рисунок 5 — Механизм действия интерферирующих рибонуклеиновых кислот на платформе GalNAc.**

Примечание: адаптировано из [95]; мРНК — матричная РНК; миРНК — малая интерферирующая РНК; ASO — антисмысловый нуклеотид; RISC — комплекс РНК-индуцированного сайленсинга.

Таблица 3 — Тенденции в регистрации лекарственных препаратов FDA в 2025 году

Препарат	Ускоренная разработка	Препараты для лечения редких заболеваний	Первый в классе	Прорывные	Регистрация впервые в США
<b>Andembry</b>	Да	Да	Да	Нет	Нет
Anzupgo	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
<b>Avmapki Fakzynja Co-Pack</b>	Нет	Да	Да	Да	Да
Blujepa	Нет	Нет	Да	Нет	Да
Brinsupri	Нет	Нет	Да	Нет	Да
Cardamyst	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
Datroway	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
<b>Dawnzera</b>	Нет	Да	Да	Нет	Да
<b>Ekterly</b>	Да	Да	Нет	Нет	Да
Emrelis	Нет	Нет	Да	Да	Да
Enflonsia	Да	Нет	Нет	Нет	Да
Exdensur	Нет	Нет	Да	Нет	Да
<b>Forzinity</b>	Да	Да	Нет	Нет	Да
<b>Gomekli</b>	Да	Да	Нет	Нет	Да
<b>Grafapex</b>	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Hernexeos	Да	Нет	Нет	Да	Да
<b>Hyrnuo</b>	Нет	Да	Нет	Да	Да
<b>Ibtrozi</b>	Нет	Да	Нет	Да	Да
<b>Imaavy</b>	Да	Да	Нет	Нет	Да
Inluriyo	Да	Нет	Нет	Нет	Да
<b>Jascayd</b>	Нет	Да	Да	Да	Да
Journavx	Да	Нет	Да	Да	Да
Keytruda Qlex	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
<b>Komzifti</b>	Да	Да	Да	Да	Да
<b>Kygevvi</b>	Нет	Да	Нет	Да	Да
Lerochol	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
Lynkuet	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
<b>Lynozytic</b>	Нет	Да	Нет	Нет	Да
<b>Modeyso</b>	Нет	Да	Да	Нет	Да
Myqorzo	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
Nereus	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
Nuzolvence	Нет	Нет	Да	Нет	Да
<b>Palsonify</b>	Нет	Да	Нет	Нет	Да
<b>penpulimab-kcqx</b>	Нет	Да	Нет	Да	Нет
<b>Qfitlia</b>	Нет	Да	Да	Нет	Да
Redemplo	Нет	Да	Да	Да	Да
Rhapsido	Нет	Нет	Да	Нет	Да
Romvimza	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
<b>Sephience</b>	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Tryptyr	Нет	Нет	Да	Нет	Да
Vanrafia	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
Vizz	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Voyxact	Нет	Нет	Да	Да	Да
<b>Wayrilz</b>	Нет	Да	Да	Нет	Да
Yartemlea	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
Zegfrovy	Нет	Нет	Нет	Да	Нет

Механизм доставки включает последовательные этапы: после подкожного введения GalNAc-конъюгированные молекулы циркулируют в системном кровотоке и селективно связываются с ASGPR, что инициирует рецептор-опосредованный эндоцитоз. Внутриклеточная кислая среда эндосом способствует диссоциации комплекса, высвобождению терапевтического агента и рециклингу рецептора на клеточную поверхность. Такая схема обеспечивает высокую степень утилизации препарата и минимизацию системного воздействия [90].

Ключевым преимуществом GalNAc-платформы является резкое повышение тканевой специфичности. В отличие от липидных наночастиц (LNP), которые демонстрируют значительное распределение в селезёнке и активацию иммунной системы, GalNAc-конъюгаты обеспечивают преимущественное накопление в гепатоцитах (до ~95%), что сопровождается снижением системной токсичности и возможностью применения существенно меньших доз. Клиническим следствием является переход от инфузионных форм к редким подкожным инъекциям (1 раз в 3–6 месяцев), что существенно улучшает приверженность терапии [90].

Практическая значимость платформы подтверждается рядом зарегистрированных препаратов. К ним относятся гивосиран (лечение острой печёночной порфирии), лумасиран (первичная гипероксалурия 1 типа), вутрисиран (наследственный транстриетиновый амилоидоз), недосиран (гипероксалурия), а также инклизисан, применяемый для снижения уровня липопротеинов низкой плотности с режимом дозирования два раза в год. Отдельного внимания заслуживает эплонтерсен, демонстрирующий расширение платформы за пределы siRNA в область антисмысловых олигонуклеотидов.

В 2025 году развитие данной технологии получило дополнительное подтверждение за счёт одобрения препаратов на основе РНК-интерференции, таких как фитусиран, плозасиран и донидалорсен, реализующих различные терапевтические стратегии — от подавления антитромбина до ингибирования аполипопротеина С-III и прекалликреина. Представленные примеры иллюстрируют переход от заместительной терапии к регуляции экспрессии генов как новой терапевтической парадигме [91].

Несмотря на очевидные преимущества, технология GalNAc имеет ряд ограничений. Прежде всего, её применение в настоящее время практически полностью ограничено печёночной тканью, что существенно сужает спектр показаний. Попытки расширения доставки в другие органы (например, почки) находятся

на ранних стадиях разработки. Кроме того, сохраняются риски off-target эффектов, связанные с неспецифическим связыванием с РНК, что может приводить к гепатотоксичности. Клинически также отмечаются местные реакции в месте инъекции и гриппоподобный синдром [91].

Отдельной проблемой остаётся недостаточная изученность долгосрочной безопасности. Исторический пример ревусирана демонстрирует, что даже при высокой таргетности возможны неблагоприятные исходы, выявляемые на поздних этапах клинических исследований [92]. Дополнительные сложности связаны с химической модификацией олигонуклеотидов, необходимой для повышения их стабильности в плазме и предотвращения быстрой деградации [93].

С точки зрения разработки, GalNAc-конъюгаты характеризуются высокой сложностью синтеза и строгими требованиями к контролю качества, что отражается на себестоимости терапии. Тем не менее, совокупность преимуществ — высокая специфичность, снижение дозовой нагрузки и улучшенный профиль безопасности — делает данную платформу одной из наиболее перспективных в современной фармакотерапии [94].

После разработки технологии GalNAc печень фактически стала первым органом, для которого стала возможна системная и при этом высокоселективная генетическая терапия. В контексте общей эволюции лекарственных средств это представляет собой переход от воздействия на белковые мишени к управлению экспрессией генов, что соответствует ключевому требованию персонализированной медицины [95].

### Тенденции в регистрации

Обобщённые выводы о существующих тенденциях в регистрации ЛП представлены в таблице 3.

### Препараты для лечения редких заболеваний

Среди редких заболеваний, которые являются показанием для применения зарегистрированных ЛП, следует отметить:

- Наследственный отек Квинке;
- Низкодифференцированный серозный рак яичников с мутацией гена *KRAS*;
- Синдром Барта;
- Нейрофиброматоз;
- Острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром;
- Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легких несквамозного типа с опухолями, имеющими активирующие мутации в домене тирозин-киназы *HER2*;

- Местнораспространённый или метастатический ROS1-положительный НМРЛ;
- Миастения гравис;
- Идиопатический фиброз легких;
- Рецидивирующий или рефрактерный острый миелоидный лейкоз с восприимчивой мутацией нуклеофосмина 1;
- Дефицит тимидинкиназы 2;
- Рецидивирующая или рефрактерная множественная миелома;
- Диффузная глиома срединной линии, содержащая мутацию H3 K27M;
- Акромегалия у взрослых;
- Рецидивирующая или метастатическая некератинизирующая карцинома носоглотки;
- Гемофилии типов А или В;
- Гиперфенилаланинемия у пациентов с фенилкетонурией;
- Стойкая или хроническая иммунная тромбоцитопения.

#### Препараты, в инструкцию по применению которых добавлено новое показание

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

**Акалабрутиниб** (Calquence, капсулы) одобрен в комбинации с бендамустином и ритуксимабом для лечения пациентов с нелеченной лимфомой из клеток мантинной зоны (редкий тип неходжкинской лимфомы), которым противопоказана аутологичная (т.е., полученная из собственного организма) трансплантация гемопоэтических стволовых клеток<sup>60</sup>.

**Белсутифан** (Welireg, таблетки) одобрен для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с местнораспространённой, неоперабельной или метастатической феохромоцитомой или параганглиомой<sup>61</sup>.

**Вутрисирам** (Amvuttra, раствор для инъекций) одобрен для лечения кардиомиопатии, вызванной амилоидозом, опосредованным транстиретином дикого типа или наследственным транстиретиновым амилоидозом, у взрослых с целью снижения сердечно-сосудистой смертности, числа госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний и неотложных обращений по поводу сердечной недостаточности. У пациентов с этим заболеванием происходит накопление аномальных белков, называемых амилоидными фибриллами, что влияет на насосную функцию сердца<sup>62</sup>.

<sup>60</sup> Drugs.com. Acalabrutinib. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11703>

<sup>61</sup> Drugs.com. Belzutifan. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15463>

<sup>62</sup> Drugs.com. Vutrisiran. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB16699>

**Глекапревир и пибрентасвир** (Mavyret, таблетки и гранулы для перорального применения) одобрены для лечения острой инфекции вируса гепатита С у пациентов в возрасте 3 лет и старше. Ранее Мавирет одобрен для лечения хронического вируса гепатита С<sup>63,64</sup>.

**Гуселькумаб** (Tremfya, раствор для инфузий) одобрен для лечения болезни Крона средней и тяжелой степени тяжести. Он также одобрен в новой подкожной форме для лечения язвенного колита средней и тяжелой степени тяжести<sup>65</sup>.

**Дурвалумаб** (Imfinzi, раствор для инъекций) одобрен для лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию. Дурвалумаб также одобрен в качестве неоадывантного и адывантного лечения в комбинации с химиотерапией фторурацилом, лейковорином, оксалиплатином и доцетакселом (с последующим применением только Imfinzi) для лечения пациентов с резектабельной аденокарциномой желудка или гастроэзофагеального перехода<sup>66</sup>.

**Инебилизумаб-cdon** (Uplizna, раствор для инфузий) одобрен в качестве первого средства лечения иммуноглобулин-G4-ассоциированного заболевания, хронического воспалительного состояния, которое может привести к повреждению органов. Uplizna также одобрена для лечения миастении гравис<sup>67</sup>.

**Ипилимумаб** (Yervoy) в комбинации с ниволумабом (Opdivo) в инъекционных формах одобрен для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с неоперабельным или метастатическим колоректальным раком с высокой микросателлитной нестабильностью или дефицитом системы репарации ошибок ДНК<sup>68,69</sup>.

**Иптакопан** (Fabhalta, капсулы) одобрен в качестве первого средства для лечения взрослых с С3-гломерулопатией с целью снижения протеинурии<sup>70</sup>.

**Кабозантиниб** (Cabometyx, таблетки) одобрен для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с ранее леченными,

<sup>63</sup> Drugs.com. Glecaprevir. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13879>

<sup>64</sup> Drugs.com. Pibrentasvir. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13878>

<sup>65</sup> Drugs.com. Guselkumab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11834>

<sup>66</sup> Drugs.com. Durvalumab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11714>

<sup>67</sup> Drugs.com. Inebilizumab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12530>

<sup>68</sup> Drugs.com. Ipilimumab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06186>

<sup>69</sup> Drugs.com. Nivolumab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09035>

<sup>70</sup> Drugs.com. Iptacopan. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB16200>

неоперабельными, местнораспространёнными или метастатическими, хорошо дифференцированными нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы<sup>71</sup>.

**Ленакапавир** (Yeztugo, раствор для подкожного введения) одобрен для доконтактной профилактики с целью снижения риска заражения ВИЧ половым путем у пациентов весом не менее 35 кг<sup>72</sup>.

**Лютеций 177Lu випивотид тетраксетан** (Pluvicto, раствор для инъекций) одобрен для лечения пациентов с метастатической неоперабельной опухолью предстательной железы, связанной с простат-специфическим мембранным антигеном, прогрессирующей после применения ингибитора андрогенного рецепторного пути (тип гормональной терапии)<sup>73</sup>.

**Мирикизумаб-mrkz** (Omvoh, раствор для инфузий и инъекций) применяется для лечения умеренно-тяжелой и тяжелой форм болезни Крона — разновидности воспалительного заболевания кишечника<sup>74</sup>.

**Митапват** (Aqvesme, таблетки) предназначен для лечения анемии у пациентов с талассемией — заболеванием крови, при котором в организме снижается уровень гемоглобина, белка в красных кровяных клетках, переносящего кислород<sup>75</sup>.

**Нитизинон** (Nityr) и **нитизинон** (Harliku) в виде таблеток одобрены для лечения гомогентизиновой кислоты в моче у пациентов с алкаптонурией — состоянием, вызывающим артрит, камни в почках, темные пигментные пятна и темную мочу<sup>76,77</sup>.

**Пегцетакоплан** (Empaveli, раствор для инъекций) одобрен для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с С3-гломерулопатией или первичным иммунокомплексным мембранопрлиферативным гломерулонефритом — двумя редкими заболеваниями, которые могут привести к почечной недостаточности<sup>78</sup>.

**Пембролизумаб** (Keytruda, раствор для инъекций) одобрен для взрослых пациентов с оперируемой местнораспространённой плоскоклеточной карциномой головы и шеи,

опухоль которой экспрессируют PD-L1, в качестве монотерапии в неоадьювантном режиме, с последующим применением в качестве адьювантной терапии в комбинации с лучевой терапией с цисплатином или без него после операции, а затем в качестве монотерапии<sup>79</sup>.

**Ранибизумаб** (Susvimo, раствор для инъекций) одобрен для лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком и диабетической ретинопатией, с клиническим ответом на другие лекарственные препараты<sup>80</sup>.

**Ретифанлимаб-dlwr** (Zynyz, раствор для инъекций) одобрен для применения в комбинации с карбоплатином и паклитакселом или в качестве монотерапии для лечения различных типов плоскоклеточного рака анального канала<sup>81</sup>.

**Семаглутид** (Ozempic, раствор для инъекций) одобрен для снижения риска устойчивого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации, терминальной стадии почечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек<sup>82</sup>.

**Семаглутид** (Wegovy, раствор для инъекций) одобрен для лечения метаболической болезни печени у взрослых с фиброзом средней и выраженной степени<sup>83</sup>.

**Соторасиб** (Lumakras, таблетки) одобрен для применения в комбинации с панитумабом для лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком, получавших химиотерапию<sup>84</sup>.

**Тафаситамаб-cxix** (Monjuvi, раствор для инъекций) одобрен для применения в комбинации с леналидомидом и ритуксимабом для лечения рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфомы, предоставляя альтернативу химиотерапии<sup>85</sup>.

**Тенектеплаза** (TNKase, раствор для инфузий) одобрена для лечения острого ишемического инсульта в течение трех часов после его начала<sup>86</sup>.

**Упадацитиниб** (Rinvoq, таблетки) одобрен для лечения пациентов с гигантоклеточным артериитом — воспалительным заболеванием

<sup>71</sup> Drugs.com. Cabozantinib. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB08875>

<sup>72</sup> Drugs.com. Lenacapavir. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15673>

<sup>73</sup> Drugs.com. Lutetium Lu-177 vipivotide tetraxetan. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB16778>

<sup>74</sup> Drugs.com. Mirikizumab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14910>

<sup>75</sup> Drugs.com. Mitapivat. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB16236>

<sup>76</sup> Drugs.com. Nitisinone. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00348>

<sup>77</sup> Там же

<sup>78</sup> Drugs.com. Pegcetacoplan. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB16694>

<sup>79</sup> Drugs.com. Pembrolizumab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09037>

<sup>80</sup> Drugs.com. Ranibizumab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01270>

<sup>81</sup> Drugs.com. Retifanlimab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15766>

<sup>82</sup> Drugs.com. Semaglutide. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13928>

<sup>83</sup> Там же.

<sup>84</sup> Drugs.com. Sotorasib. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15569>

<sup>85</sup> Drugs.com. Tafasitamab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15044>

<sup>86</sup> Drugs.com. Tenecteplase. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00031>

крупных артерий, которое снижает кровоток<sup>87</sup>.

**Фам-трастузумаб дерукстекан-пхки** (Enhertu, раствор для инъекций) одобрен для лечения неоперабельного или метастатического гормон-рецептор-позитивного/HER2-низкого или ультранизкого рака молочной железы, прогрессирующего на фоне одной или нескольких эндокринных терапий в метастатической стадии. Он также одобрен в комбинации с пертузумабом для первой линии лечения аденокарциномы молочной железы с неоперабельным или метастатическим HER2-позитивным (IHC 3+ или ISH+) раком молочной железы<sup>88</sup>.

**Финеренон** (Kerendia, таблетки) одобрен для снижения риска сердечно-сосудистой смерти, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и неотложных обращений к врачу по поводу сердечной недостаточности у пациентов с сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка 40% и более<sup>89</sup>.

**Хенодиол** (Ctexli, таблетки) одобрен для лечения церебротендинозного ксантоматоза — редкого генетического заболевания, вызывающего аномальное накопление жира в различных частях тела<sup>90</sup>.

**Цемиплимаб-рвк** (Libtayo) одобрен для адъювантного лечения пациентов с плоскоклеточным раком кожи, имеющих высокий риск рецидива после радикальной хирургии и лучевой терапии<sup>91</sup>.

**Эмапалумаб-лзг** (Gamifant, раствор для инъекций) одобрен в качестве первой терапии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза/синдрома активации макрофагов при болезни Стилла, гиперовоспалительном, угрожающем жизни состоянии<sup>92</sup>.

**Энфортумаб ведотин-ејfv** (Padcev) одобрен для лечения пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, которым проводят радикальную цистэктомию (удаление мочевого пузыря) и которые не могут получать химиотерапию на основе цисплатина<sup>93</sup>.

**Эскетамин** (Spravato, назальный спрей) одобрен для лечения резистентной депрессии в качестве

монотерапии. Первоначально разрешение выдано для лечения резистентной депрессии в сочетании с пероральным антидепрессантом<sup>94</sup>.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ оригинальных ЛП, одобренных FDA в 2025 году, демонстрирует сохранение ключевых тенденций развития фармацевтической отрасли при одновременном появлении новых технологических и терапевтических акцентов. Несмотря на доминирование малых молекул (31 из 46 ЛП), значительная доля инноваций по-прежнему сосредоточена в сегменте биопрепаратов, прежде всего моноклональных антител, что подтверждает устойчивый интерес к высокоспецифичным таргетным подходам.

Важной особенностью 2025 года является продолжающееся расширение применения ЛП на основе нуклеиновых кислот, включая малые интерферирующие РНК и антисмысловые олигонуклеотиды, направленные на ранее труднодоступные мишени. Данный класс препаратов демонстрирует переход от экспериментальных решений к клинически значимым терапевтическим стратегиям, в том числе в области наследственных и кардиометаболических заболеваний.

Онкология сохраняет ведущие позиции среди терапевтических областей, однако структура зарегистрированных препаратов свидетельствует о постепенной диверсификации: увеличивается доля средств для лечения иммунных, кардиоваскулярных и редких заболеваний. При этом наблюдается рост числа препаратов с принципиально новыми механизмами действия, включая селективные ингибиторы сигнальных путей, модуляторы рецепторов и препараты, воздействующие на ранее неиспользуемые молекулярные мишени.

Отдельного внимания заслуживает развитие антиинфекционной терапии, где появляются новые представители классов с альтернативными механизмами действия, что отражает возможности преодоления антибиотикорезистентности.

Таким образом, профиль одобрений 2025 года указывает на переход фармацевтической индустрии к более дифференцированным и молекулярно-ориентированным стратегиям лечения, сочетающим развитие биотехнологических платформ, нуклеиновых терапий и малых молекул с высокой селективностью. Дальнейшее развитие данных направлений, вероятно, будет связано с совершенствованием технологий доставки, повышением безопасности и расширением спектра терапевтических показаний.

<sup>87</sup> Drugs.com. Upadacitinib. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB15091>

<sup>88</sup> Drugs.com. Trastuzumab deruxtecan. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14962>

<sup>89</sup> Drugs.com. Finerenone. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB16165>

<sup>90</sup> Drugs.com. Chenodeoxycholic acid. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06777>

<sup>91</sup> Drugs.com. Cemiplimab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14707>

<sup>92</sup> Drugs.com. Emapalumab. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14724>

<sup>93</sup> Drugs.com. Enfortumab vedotin. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13007>

<sup>94</sup> Drugs.com. Esketamine. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11823>

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данная работа не имела финансовой поддержки от сторонних организаций.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Д.В. Куркин — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи; Н.А. Осадченко — визуализация, пересмотр и редактирование рукописи; Д.А. Галкина, Ю.Г. Устякина — визуализация; А.Р. Макарова, Д.А. Бакулин, О.В. Маринчева, Ю.В. Горбунова, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, И.Ш. Гадаев, Л.И. Щербакова, И.Н. Дьякова — работа с данными, написание черновика рукописи; О.В. Шаталова, Е.И. Морковин, А.В. Стрыгин, С.А. Воскресенский — пересмотр и редактирование рукописи; В.И. Петров, Шуваева А.С. — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bashirynejad M., Soleymani F., Nikfar S., Kebriaeezadeh A., Majdzadeh R., Fatemi B., Zackery A., Zare N. Trends analysis and future study of the pharmaceutical industry field: a scoping review // *Daru*. – 2024. – Vol. 33, No. 1. – P. 6. DOI: 10.1007/s40199-024-00550-x
2. Kim E., Yang J., Park S., Shin K. Factors Affecting Success of New Drug Clinical Trials // *Ther Innov Regul Sci*. – 2023. – Vol. 57, No. 4. – P. 737–750. DOI: 10.1007/s43441-023-00509-1
3. Liu M., Wang Y., Zhang Y., Hu D., Tang L., Zhou B., Yang L. Landscape of small nucleic acid therapeutics: moving from the bench to the clinic as next-generation medicines // *Signal Transduct Target Ther*. – 2025. – Vol. 10, No. 1. – P. 73. DOI: 10.1038/s41392-024-02112-8
4. Naeem S., Zhang J., Zhang Y., Wang Y. Nucleic acid therapeutics: Past, present, and future // *Mol Ther Nucleic Acids*. – 2024. – Vol. 36, No. 1. – P. 102440. DOI: 10.1016/j.omtn.2024.102440
5. Andrés C.M.C., Pérez de la Lastra J.M., Munguira E.B., Andrés Juan C., Pérez-Lebeña E. Dual-Action Therapeutics: DNA Alkylation and Antimicrobial Peptides for Cancer Therapy // *Cancers (Basel)*. – 2024. – Vol. 16, No. 18. – P. 3123. DOI: 10.3390/cancers16183123
6. Fichtner I., Becker M., Baumgart J. Antileukaemic activity of treosulfan in xenografted human acute lymphoblastic leukaemias (ALL). *Eur J Cancer*. – 2003. – Vol. 39, No. 6. – P. 801–807. DOI: 10.1016/s0959-8049(02)00767-0
7. Samaeekia R., Arter Z., Nagasaka M. An evaluation of taletrectinib for the treatment of ROS1+ non-small cell lung cancer // *Expert Rev Anticancer Ther*. – 2026. – P. 10.1080/14737140.2026.2615129. DOI: 10.1080/14737140.2026.2615129
8. Sangwan K., Agarwal G. Sunvozertinib: a Promising Oral EGFR Inhibitor Approved for NSCLC with EGFR Ex20ins Mutations // *Invest New Drugs*. – 2025. – Vol. 43, No. 5. – P. 1177–1189. DOI: 10.1007/s10637-025-01588-7
9. Haider E., Akhtar I., Taj J., Ekouo J. Sunvozertinib in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small cell lung cancer: expanding targeted therapy beyond standard EGFR inhibitors: a correspondence // *Ann Med Surg (Lond)*. – 2025. – Vol. 87, No. 12. – P. 9057–9058. DOI: 10.1097/MS9.0000000000004137
10. Zafar S., Furqan M., Binte Rahim S., Haider M.U. Dordaviprone in H3K27M-mutant diffuse midline glioma: an editorial on emerging targeted therapy // *Ann Med Surg (Lond)*. – 2025. – Vol. 87, No. 12. – P. 7886–7888. DOI: 10.1097/MS9.0000000000004079
11. Wilding B., Woelflingseder L., Baum A., Chylinski K., Vainorius G., Gibson N., Waizenegger IC., Gerlach D., Augsten M., Spreitzer F., Shirai Y., Ikegami M., Tilandytová S., Scharn D., Pearson M.A., Popow J., Obenauf A.C., Yamamoto N., Kondo S., Opdam F.L., Bruining A., Kohsaka S., Kraut N., Heymach J.V., Solca F., Neumüller R.A. Zongertinib (BI 1810631), an Irreversible HER2 TKI, Spares EGFR Signaling and Improves Therapeutic Response in Preclinical Models and Patients with HER2-Driven Cancers // *Cancer Discov*. – 2025. – Vol. 15, No. 1. – P. 119–138. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-0306
12. Haider E., Ahmad N., Taj J., Ekouo J. Clinical significance of Zongertinib in HER2-mutated non-small cell lung cancer: advancing targeted therapy options // *Ann Med Surg (Lond)*. – 2025. – Vol. 88, No. 2. – P. 2108–2109. DOI: 10.1097/MS9.0000000000004571
13. Masuyama M., Shimoda M., Seto I., Kikumori K., Abe K., Masunaga N., Mishima C., Tsukabe M., Yoshinami T., Sota Y., Miyake T., Tanei T., Shimazu K. Targeting focal adhesion kinase inhibits cell migration and non-angiogenic vascularization in malignant breast cancer // *Breast Cancer*. – 2026. – Vol. 33, No. 1. – P. 188–199. DOI: 10.1007/s12282-025-01792-6
14. Bhave M., Jhaveri K.L., Kaufman P.A., Aftimos P., Lombard J., Giridhar K.V., Im S.A., Ma C.X., Lee K.T., Kim S.B., Sohn J., Li Y., Yuen E., Estrem S.T., Nguyen B., Makena M.R., Ismail-Khan R., Beeram M. Imlunestrant, an oral selective estrogen receptor degrader, in combination with HER2 directed therapy, with or without abemaciclib, in ER-positive, HER2-positive advanced breast cancer: results from the phase 1a/1b EMBER study // *Breast Cancer Res*. – 2025. – Vol. 28, No. 1. – P. 18. DOI: 10.1186/s13058-025-02168-6
15. Bhagwat S.V., Mur C., Vandekopple M., Zhao B., Shen W., Marugán C., Capen A., Kindler L., Stephens J.R., Huber L., Castanares M.A., Garcia-Tapia D., Cohen J.D., Bastian J., Mattioni B., Yuen E., Baker T.K., Rodriguez Cruz V., Fei D., Manro J.R., Pulliam N., Dowless M.S., Ortiz Ruiz M.J., Yu C., Puca L., Klippel A., Bacchion F., Ismail-Khan R.,

- Rodrik-Outmezguine V., Peng S.B., Lallena M.J., Gong X., de Dios A. Imlunestrant Is an Oral, Brain-Penetrant Selective Estrogen Receptor Degradar with Potent Antitumor Activity in ESR1 Wild-Type and Mutant Breast Cancer // *Cancer Res.* – 2025. – Vol. 85, No. 4. – P. 777–790. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-24-2608
16. Wang E.S., Montesinos P., Foran J., Erba H., Rodríguez-Arbolí E., Fedorov K., Heiblig M., Heidel F.H., Altman J.K., Baer M.R., Ades L., Pettit K., Peterlin P., Papayannidis C., Berthon C., Walter R.B., Shah M.V., Balasubramanian S., Khawandanah M., Salamero Garcia O., Bergeron J., Madanat Y.F., Roboz G.J., Ulrickson M., Redner R.L., McCloskey J., Pigneux A., de la Fuente Burguera A., Mitra A., Soifer H.S., Tabachri M., Zhang Z., Riches M., Corum D., Leoni M., Issa G.C., Fathi A.T.; KOMET-001. Ziftomenib in Relapsed or Refractory NPM1-Mutated AML // *J Clin Oncol.* – 2025. – Vol. 43, No. 31. – P. 3381–3390. DOI: 10.1200/JCO-25-01694
17. Siegel F., Siegel S., Kotýnková K., Karsli Uzunbas G., Korr D., Tomono H., Andersen S., Denney D., Berger M., Schulze V.K., Lewis T.A., Kaplan B., Golfier S., Mortier J., Hillig R.C., Boemer U., Petersen K., Eis K., Williams S., Rüttinger D., Cherniack A.D., Loong H.H., Goto K., Grassi P., Meyerson M., Greulich H. Sevabertinib, a Reversible HER2 Inhibitor with Activity in Lung Cancer // *Cancer Discov.* – 2026. – Vol. 16, No. 1. – P. 81–94. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-25-0605
18. Levy A.S., Bryant J.P., Matichak D., Onishi S., Banasavadi-Siddegowda Y.K. MEK Inhibition in Glioblastoma: Current Perspectives and Future Directions // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2025. – Vol. 26, No. 14. – P. 6875. DOI: 10.3390/ijms26146875
19. Smith B.D., Kaufman M.D., Wise S.C., Ahn Y.M., Caldwell T.M., Leary C.B., Lu W.P., Tan G., Vogeti L., Vogeti S., Wilky B.A., Davis L.E., Sharma M., Ruiz-Soto R., Flynn D.L. Vimseltinib: A Precision CSF1R Therapy for Tenosynovial Giant Cell Tumors and Diseases Promoted by Macrophages // *Mol Cancer Ther.* – 2021. – Vol. 20, No. 11. – P. 2098–2109. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0361
20. Qadri M., Iqbal M.U., Hajj F. Sebetralstat: a paradigm shift in hereditary angioedema management // *Ann Med Surg (Lond).* – 2025. – Vol. 87, No. 12. – P. 9141–9142. DOI: 10.1097/MS9.0000000000004158
21. Bukhari SMR., Rashidi R. The power of a pill: Ekterly (Sebetralstat): first oral on-demand therapy for hereditary angioedema—a paradigm shift in treatment. *Ann Med Surg (Lond).* – 2026. – Vol. 88, No. 2. – P. 1203–1205. DOI: 10.1097/MS9.0000000000004683
22. Feener E.P., Davie R.L., Murugesan N., Pethen S.J., Hampton S.L., Smith M.D., Audhya P.K., Yea C.M. Sebetralstat: A Rapidly Acting Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for the On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema // *Drugs and Drug Candidates.* – 2024. – Vol. 3, No. 2. – P. 328–341. DOI: 10.3390/ddc3020019
23. Gimeno R., Ribas-Llauradó C., Pesque D., Andrades E., Cenni B., Ambros B., Pujol R., Giménez-Arnau A.M. Remibrutinib inhibits hives effector cells stimulated by serum from chronic urticaria patients independently of FcεR1 expression level and omalizumab clinical response // *Clin Transl Allergy.* – 2023. – Vol. 13, No. 3. – P. e12227. DOI: 10.1002/ctt2.12227
24. Ip J.E., Coutu B., Ip J.H., Noseworthy P.A., Parody M.L., Rafii F., Sears S.F., Singh N., Stambler B.S., Tahirkheli N.K., Agudelo-Urbe J., Hu D., Shardonofsky S., Sheikh M.B., Holz A., Bharucha D.B., Camm A.J. Etripamil Nasal Spray for Recurrent Paroxysmal Supraventricular Tachycardia Conversion: Results From the NODE-303 Open-Label Study // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2025. – Vol. 36, No. 11. – P. 2990–3003. DOI: 10.1111/jce.70086
25. Hartman J.J., Hwee D.T., Robert-Paganin J., Chuang C., Chin E.R., Edell S., Lee K.H., Madhvani R., Paliwal P., Pernier J., Sarkar S.S., Schaletzky J., Schauer K., Taheri K.D., Wang J., Wehri E., Wu Y., Houdusse A., Morgan B.P., Malik F.I. Aficamten is a small-molecule cardiac myosin inhibitor designed to treat hypertrophic cardiomyopathy // *Nat Cardiovasc Res.* – 2024. – Vol. 3, No. 8. – P. 1003–1016. DOI: 10.1038/s44161-024-00505-0
26. Osteen J.D., Immani S., Tapley T.L., Indersmitten T., Hurst N.W., Healey T., Aertgeerts K., Negulescu P.A., Lechner S.M. Pharmacology and Mechanism of Action of Suzetrigine, a Potent and Selective Nav1.8 Pain Signal Inhibitor for the Treatment of Moderate to Severe Pain // *Pain Ther.* – 2025. – Vol. 14, No. 2. – P. 655–674. DOI: 10.1007/s40122-024-00697-0
27. Pham A., Yep H., Wozniak S., Javvaji A., Nada E., Bergese S. Beyond Opioids: A Review of Suzetrigine for Acute Pain Management // *Int J Mol Sci.* – 2025. – Vol. 26, No. 20. – P. 9865. DOI: 10.3390/ijms26209865
28. Singley C.M., Kurumaddali A., Hoover J.L. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of gepotidacin against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a neutropenic mouse thigh infection model // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2026. – Vol. 70, No. 1. – P. e0117625. DOI: 10.1128/aac.01176-25
29. Kresken M., Wohlfarth E., Weikel C., Butler D., Pfeifer Y., Werner G.; Antimicrobial Resistance Study Group of the Paul Ehrlich Society for Infection Therapy. In vitro activity of gepotidacin against urine isolates of *Escherichia coli* from outpatient departments in Germany // *J Antimicrob Chemother.* – 2022. – P. dkac406. DOI: 10.1093/jac/dkac406
30. Hackel M.A., Karlowsky J.A., Sahn D.F., West J.M., Scangarella-Oman N.E. In vitro activity of gepotidacin against urinary tract infection isolates of Enterobacterales, *Enterococcus faecalis*, and *Staphylococcus saprophyticus* // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2025. – Vol. 69, No. 6. – P. e0029625. DOI: 10.1128/aac.00296-25
31. Yuyama H., Noguchi Y., Fujimori A., Ukai M., Fujiyasu N., Ohtake A., Sato S., Sudoh K., Sasamata M., Miyata K. Superiority of YM598 over atrasentan as a selective endothelin ETA receptor antagonist // *Eur J Pharmacol.* – 2004. – Vol. 498, No. 1-3. – P. 171–177. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.07.003
32. Weiss J., Haefeli W.E. Interaction potential of the endothelin-A receptor antagonist atrasentan with drug transporters and drug-metabolising enzymes assessed in vitro // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2011. – Vol. 68, No. 4. – P. 1093–1098. DOI: 10.1007/s00280-011-1715-8
33. Banerjee S., Hussain M., Wang Z., Saliganan A., Che M., Bonfil D., Cher M., Sarkar F.H. In vitro and in vivo molecular evidence for better therapeutic efficacy of ABT-627 and taxotere combination in prostate cancer // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67, No. 8. – P. 3818–3826. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3879. Erratum in: *Cancer Res.* – 2018. – Vol. 78, No. 18. – P. 5465. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1171

34. Kohan D.E., Barratt J., Heerspink H.J.L., Campbell K.N., Camargo M., Ogbaa I., Haile-Meskale R., Rizk D.V., King A. Targeting the Endothelin A Receptor in IgA Nephropathy // *Kidney Int Rep.* – 2023. – Vol. 8, No. 11. – P. 2198–2210. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.07.023
35. Chen K., Blair H.A. Acoltremone 0.003% ophthalmic solution in dry eye disease: a profile of its use // *Drugs Ther Perspect.* – 2026. – Vol. 42. – P. 10–15. DOI: 10.1007/s40267-026-01232-1
36. Jawaid Z., Khalid M., Waafira A. Delgocitinib 2% cream: a promising FDA-approved therapy for moderate-to-severe chronic hand eczema // *Ann Med Surg (Lond).* – 2025. – Vol. 87, No. 10. – P. 6916–6917. DOI: 10.1097/MS9.0000000000003771
37. Lah M., Kopesky J., Vucko E. Sepiapterin: A Distinct, Dual Mechanism of Action that Leads to Potential Treatment Benefits Across the Spectrum of Phenylketonuria Disease Severities // *Adv Ther.* – 2026. DOI: 10.1007/s12325-026-03607-2
38. Chandani H.K., Sahira, Hujjat S.F.Z., Khan M.S., Mahmoud A. From dietary restriction to disease-targeted therapy: Sephience TM (sepiapterin) in phenylketonuria // *Ann Med Surg (Lond).* – 2025. – Vol. 87, No. 12. – P. 9147–9148. DOI: 10.1097/MS9.0000000000004163
39. Lamb Y.N. Sepiapterin: First Approval // *Drugs.* – 2026. – Vol. 86, No. 1. – P. 93–99. DOI: 10.1007/s40265-025-02247-0
40. Bukhari S.M.R., Mehdi H., Abdullah G., Ans M., Raza M. Beyond glasses: FDA approval of VIZZ (aceclidine) transforming presbyopia management // *Ann Med Surg (Lond).* – 2025. – Vol. 88, No. 1. – P. 61–64. DOI: 10.1097/MS9.0000000000004593
41. Haghpanah N., Alany R. Pharmacological treatment of presbyopia: A systematic review // *Eur J Transl Myol.* – 2022. – Vol. 32, No. 3. – P. 10781. DOI: 10.4081/ejtm.2022.10781
42. Chen K.J., Zhang J., LaSala D., Basso J., Chun D., Zhou Y., McDonald P.P., Perkins W.R., Cipolla D.C. Brensocatib, an oral, reversible inhibitor of dipeptidyl peptidase 1, mitigates interferon- $\alpha$ -accelerated lupus nephritis in mice // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1185727. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1185727
43. Mihălțan F.D., Ulmeanu R., Constantin A.A. Brensocatib—Another Therapeutic “Window of Opportunity” for Patients with Bronchiectasis // *J Clin Med.* – 2026. – Vol. 15, No. 3. – P. 1257. DOI: 10.3390/jcm15031257
44. Kuter D.J., Ghanima W. Evaluating rilzabrutinib in the treatment of immune thrombocytopenia // *Immunotherapy.* – 2025. – Vol. 17, No. 11. – P. 767–782. DOI: 10.1080/1750743X.2025.2545170
45. Labanca C., Martino E.A., Vigna E., Bruzzese A., Mendicino F., Caridà G., Lucia E., Olivito V., Manicardi V., Amodio N., Neri A., Morabito F., Gentile M. Rilzabrutinib for the Treatment of Immune Thrombocytopenia // *Eur J Haematol.* – 2025. – Vol. 115. – P. 4–15. DOI: 10.1111/ejh.14425
46. Shirley M. Elamipretide: First Approval. *Drugs.* – 2026. – Vol. 86, No. 3. – P. 377–383. DOI: 10.1007/s40265-025-02269-8
47. Sabbah H.N., Taylor C., Vernon H.J. Temporal evolution of the heart failure phenotype in Barth syndrome and treatment with elamipretide // *Future Cardiol.* – 2023. – Vol. 19, No. 4. – P. 211–225. DOI: 10.2217/fca-2023-0008
48. Sun Y., Lu D., Gao J. Paltusotine: The first selective nonpeptide agonist of somatostatin receptor 2 (SSTR2) for the treatment of acromegaly // *Drug Discov Ther.* – 2025. – Vol. 19, No. 5. – P. 358–359. DOI: 10.5582/ddt.2025.01109
49. McLaren D.S., Murray R.D. Paltusotine, a Novel Oral Somatostatin Receptor Ligand in the Management of Acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2023. – Vol. 108, No. 5. – P. e193–e194. DOI: 10.1210/clinem/dgac762
50. Madan A., Markison S., Betz SF., Krasner A., Luo R., Jochelson T., Lickliter J., Struthers RS. Paltusotine, a novel oral once-daily nonpeptide SST2 receptor agonist, suppresses GH and IGF-1 in healthy volunteers // *Pituitary.* – 2022. – Vol. 25, No. 2. – P. 328–339. DOI: 10.1007/s11102-021-01201-z
51. Carriera L., Lipsi R., Dodaj M., Inchingolo R., Smargiassi A., Coppola A., Mari P.V., Barone R., Ielo S., Scala R., Richeldi L. Most Promising Emerging Therapies for Pulmonary Fibrosis: Targeting Novel Pathways // *Biomedicines.* – 2026. – Vol. 14, No. 1. – P. 154. DOI: 10.3390/biomedicines14010154
52. Pinkerton J.V., Simon J.A., Joffe H., Maki P.M., Nappi R.E., Panay N., Soares C.N., Thurston R.C., Caetano C., Haberland C., Haseli Mashhadi N., Krahn U., Mellinger U., Parke S., Seitz C., Zuurman L. Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: OASIS 1 and 2 Randomized Clinical Trials // *JAMA.* – 2024. – Vol. 332, No. 16. – P. 1343–1354. DOI: 10.1001/jama.2024.14618
53. Lee A. Elinzanetant: First Approval // *Drugs.* – 2026. – Vol. 86, No. 1. – P. 121–125. DOI: 10.1007/s40265-025-02244-3
54. Blair H.A. Doxocitine and Doxibtimine: First Approval // *Paediatr Drugs.* – 2026. – Vol. 28, No. 2. – P. 209–215. DOI: 10.1007/s40272-025-00734-1
55. Mittur A., VanMeter S.A., Orujov E., Glidden P. Pharmacokinetics and Safety of a 1:1 Mixture of Doxocitine and Doxibtimine: Open-label Phase 1 Single Ascending Dose and Food Effect Studies in Healthy Adults // *Clin Ther.* – 2024. – Vol. 46, No. 7. – P. 576–587. DOI: 10.1016/j.clinthera.2024.06.006
56. Lopez-Gomez C., Levy R.J., Sanchez-Quintero M.J., Juanola-Falgarona M., Barca E., Garcia-Diaz B., Tadesse S., Garone C., Hirano M. Deoxycytidine and Deoxythymidine Treatment for Thymidine Kinase 2 Deficiency // *Ann Neurol.* – 2017. – Vol. 81, No. 5. – P. 641–652. DOI: 10.1002/ana.24922
57. Yao L., Tian T., Lu X., Zou D., Tang Z., Feng X., Zheng T., Ning Z., Lin Y., Ye M., Jiang J., Zhou P. In Vitro Activity of Zoliflodacin Against *Neisseria gonorrhoeae* Isolates from Shanghai, China (2020–2023). *Antibiotics (Basel).* – 2026. – Vol. 15, No. 1. – P. 61. DOI: 10.3390/antibiotics15010061
58. Luckey A., Balasegaram M., Barbee L.A., Batteiger T.A., Broadhurst H., Cohen S.E., Delany-Moretlwe S., de Vries H.J.C., Dionne J.A., Gill K., Kenyon C., Kittiyaowamarn R., Lewis D., Mueller J.P., Naicker V., O'Brien S., O'Donnell J.P., Phanuphak N., Spooner E., Srinivasan S., Taylor S.N., Unemo M., Zwane Z., Hook E.W. 3rd; Zoliflodacin Phase 3 Study Group. Zoliflodacin versus ceftriaxone plus azithromycin for treatment of uncomplicated urogenital gonorrhoea: an international, randomised, controlled, open-label, phase 3, non-inferiority clinical trial. *Lancet.* – 2026. – Vol. 407, No. 10524. – P. 147–160. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01953-1

59. Coe M.A., Lofwall M.R., Vessels V., Nuzzo P.A., Walsh S.L. Evaluation of tradipitant, a selective NK1 antagonist, on response to oxycodone in humans // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2021. – Vol. 238, No. 7. – P. 1857–1866. DOI: 10.1007/s00213-021-05814-x
60. Polymeropoulos V.M., Kiely L., Bushman M.L., Sutherland E.B., Goldberg A.R., Pham A.X., Miller C.R., Mourad R., Davis T.R., Pham N.V., Morgan D.B., Giles A.K., Xiao C., Polymeropoulos C.M., Birznies G., Polymeropoulos M.H. Motion Syros: tradipitant effective in the treatment of motion sickness; a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Front Neurol*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1550670. DOI: 10.3389/fneur.2025.1550670
61. Mobashir M., Tarique H., Ahmad S., Habib I., Inam A., Qamar I., Sajjad W. Datopotamab deruxtecan: a new era in targeted therapy for metastatic breast cancer // *Ann Med Surg (Lond)*. – 2025. – Vol. 87, No. 11. – P. 6942–6943. DOI: 10.1097/MS9.0000000000003857
62. Okajima D., Yasuda S., Maejima T., Karibe T., Sakurai K., Aida T., Toki T., Yamaguchi J., Kitamura M., Kamei R., Fujitani T., Honda T., Shibutani T., Muramatsu S., Nakada T., Goto R., Takahashi S., Yamaguchi M., Hamada H., Noguchi Y., Murakami M., Abe Y., Agatsuma T. Datopotamab Deruxtecan, a Novel TROP2-directed Antibody-drug Conjugate, Demonstrates Potent Antitumor Activity by Efficient Drug Delivery to Tumor Cells // *Mol Cancer Ther*. – 2021. – Vol. 20, No. 12. – P. 2329–2340. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0206
63. Chen X., Wang W., Zou Q., Zhu X., Lin Q., Jiang Y., Sun Y., Shen L., Wang L., Zou G., Lin X., Lin S., Li M., Wang Y., Xu R., Ao R., Wang R., Lin H., Huang S., Xu T., Li W., Xia M., Xia Y., Wang Z., Li B., Li J., Hu C. Penpulimab, an anti-PD-1 antibody, for heavily pretreated metastatic nasopharyngeal carcinoma: a single-arm phase II study // *Signal Transduct Target Ther*. – 2024. – Vol. 9, No. 1. – P. 148. DOI: 10.1038/s41392-024-01865-6
64. Babel H., Brunson P., Engelhardt B., Schmitt V., Ratajczak C., Mensing S., Menon R.M., Parikh A. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analyses for Telisotuzumab Vedotin in Patients With c-Met Protein Overexpressing Tumors // *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. – 2026. – Vol. 15, No. 3. – P. e70219. DOI: 10.1002/psp4.70219
65. Ur Rehman R. Lynozyfic (Linvoseltamab): A First-in-Class Off-the-Shelf T-Cell Redirector for Refractory Multiple Myeloma // *EJHaem*. – 2025. – Vol. 6, No. 6. – P. e70182. DOI: 10.1002/jha2.70182
66. DiLillo D.J., Olson K., Mohrs K., Meagher T.C., Bray K., Sineshchekova O., Startz T., Kuhnert J., Retter M.W., Godin S., Sharma P., Delfino F., Lin J., Smith E., Thurston G., Kirshner J.R. A BCMAxCD3 bispecific T cell-engaging antibody demonstrates robust antitumor efficacy similar to that of anti-BCMA CAR T cells // *Blood Adv*. – 2021. – Vol. 5, No. 5. – P. 1291–1304. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002736
67. Smith E.J., Olson K., Haber L.J., Varghese B., Duramad P., Tustian A.D., Oyejide A., Kirshner J.R., Canova L., Menon J., Principio J., MacDonald D., Kantrowitz J., Papadopoulos N., Stahl N., Yancopoulos G.D., Thurston G., Davis S. A novel, native-format bispecific antibody triggering T-cell killing of B-cells is robustly active in mouse tumor models and cynomolgus monkeys // *Sci Rep*. – 2015. – Vol. 5. – P. 17943. DOI: 10.1038/srep17943
68. Picheta N., Piekarz J., Kuřak K., Tarkowski R. The Efficacy of Pembrolizumab Immunotherapy in the Treatment of Endometrial Cancer: A Systematic Review // *Int J Mol Sci*. – 2025. – Vol. 26, No. 18. – P. 8789. DOI: 10.3390/ijms26188789
69. Banerjee A., Narasimhulu C.A., Singla D.K. Immune interactions in pembrolizumab (PD-1 inhibitor) cancer therapy and cardiovascular complications // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2023. – Vol. 325, No. 4. – P. H751–H767. DOI: 10.1152/ajpheart.00378.2023
70. Lu J., Zhao Z., Pan L., Wu H., Wang S., Tong X., Wu S. Hyaluronidase: structure, mechanism of action, diseases and therapeutic targets // *Mol Biomed*. – 2025. – Vol. 6, No. 1. – P. 50. DOI: 10.1186/s43556-025-00299-y
71. Seo Y., Sung J., Lee J.Y. From permeation enhancer to therapeutic enabler: Advances, applications, and translational perspectives in hyaluronidase-based drug delivery // *Mater Today Bio*. – 2026. – Vol. 38. – P. 103052. DOI: 10.1016/j.mtbio.2026.103052
72. Antozzi C., Fitzgibbon M. An evaluation of nivalimab for the treatment of generalized myasthenia gravis // *Expert Opin Biol Ther*. – 2025. – Vol. 25, No. 10. – P. 1047–1058. DOI: 10.1080/14712598.2025.2561935. Erratum in: *Expert Opin Biol Ther*. – 2025. – Vol. 25, No. 12. – P. 1359. DOI: 10.1080/14712598.2025.2610041
73. Syed Y.Y. Clesrovimab: First Approval // *Drugs*. – 2025. – Vol. 85, No. 11. – P. 1487–1492. DOI: 10.1007/s40265-025-02224-7
74. Fung S. Garadacimab: First Approval // *Drugs*. – 2025. – Vol. 85, No. 6. – P. 827–832. DOI: 10.1007/s40265-025-02180-2
75. Lee A. Sibeprenlimab: First Approval // *Drugs*. – 2026. – Vol. 86, No. 5. – P. 765–768. DOI: 10.1007/s40265-026-02298-x
76. Lee A. Depemokimab: First Approval // *Drugs*. – 2026. – Vol. 86, No. 6. – P. 943–948. DOI: 10.1007/s40265-026-02306-0
77. Shirley M. Narsoplimab: First Approval // *Drugs*. – 2026. DOI: 10.1007/s40265-026-02328-8
78. Raal F., Fourie N., Scott R., Blom D., De Vries Basson M., Kayikcioglu M., Caldwell K., Kallend D., Stein E. LIBerate-HeFH Investigators. Long-term efficacy and safety of lerodalcibep in heterozygous familial hypercholesterolaemia: the LIBerate-HeFH trial // *Eur Heart J*. – 2023. – Vol. 44, No. 40. – P. 4272–4280. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad596
79. Zhuang-Yan A., Blair H.A. Lerodalcibep: First Approval // *Drugs*. – 2026. DOI: 10.1007/s40265-026-02317-x
80. Syed Y.Y. Donidalorsen: First Approval // *Drugs*. – 2026. – Vol. 86, No. 2. – P. 243–248. DOI: 10.1007/s40265-025-02257-y
81. Syed Y.Y. Plozasiran: First Approval // *Drugs*. – 2026. – Vol. 86, No. 5. – P. 753–758. DOI: 10.1007/s40265-026-02293-2. Erratum in: *Drugs*. – 2026. DOI: 10.1007/s40265-026-02334-w
82. Ballantyne C.M., Gaudet D., Rosenson R.S., Hegele R.A., Zhou R., Melquist S., Hellawell J., Leeper N.J. Effect of Targeting ApoC-III With Plozasiran on Lipoprotein Particle Size and Number in Hypertriglyceridemia // *J Am Coll Cardiol*. – 2025. – Vol. 85, No. 19. – P. 1839–1854. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.03.496
83. Lee A. Fitusiran: First Approval // *Drugs*. – 2025. – Vol. 85, No. 8. – P. 1073–1077. DOI: 10.1007/s40265-025-02203-y

84. Lu D., Dou F., Gao J. Fitusiran: The first approved siRNA therapy for hemophilia via reducing plasma antithrombin levels // *Drug Discov Ther.* – 2025. – Vol. 19, No. 2. – P. 131–132. DOI: 10.5582/ddt.2025.01031
85. Saw P.E., Song E. Advancements in clinical RNA therapeutics: Present developments and prospective outlooks // *Cell Rep Med.* – 2024. – Vol. 5, No. 5. – P. 101555. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101555
86. Tani H. Recent Advances and Prospects in RNA Drug Development // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25, No. 22. – P. 12284. DOI: 10.3390/ijms252212284
87. Riedl M.A., Yaras A., Bordone L., Treadwell S., Wang S., Newman K.B., Cohn D.M. Patient-Reported Outcomes in the Phase III OASIS-HAE Study of Donidalorsen for Hereditary Angioedema // *Allergy.* – 2025. – Vol. 80, No. 8. – P. 2361–2368. DOI: 10.1111/all.16563
88. Ebenezer O., Oyebamiji A.K., Olanlokun J.O., Tuszynski J.A., Wong G.K. Recent Update on siRNA Therapeutics // *Int J Mol Sci.* – 2025. – Vol. 26, No. 8. – P. 3456. DOI: 10.3390/ijms26083456
89. Cui H., Zhu X., Li S., Wang P., Fang J. Liver-Targeted Delivery of Oligonucleotides with N-Acetylgalactosamine Conjugation // *ACS Omega.* – 2021. – Vol. 6, No. 25. – P. 16259–16265. DOI: 10.1021/acsomega.1c01755
90. Zhang L., Liang Y., Liang G., Tian Z., Zhang Y., Liu Z., Ji X. The therapeutic prospects of N-acetylgalactosamine-siRNA conjugates // *Front Pharmacol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1090237. DOI: 10.3389/fphar.2022.1090237
91. Fan X., Xiao Y., Cao K., Zhang R., Yan X. A computational model-powered platform to inform the development of GalNAc-conjugated siRNA therapeutics // *Mol Ther Nucleic Acids.* – 2026. – Vol. 37, No. 2. – P. 102936. DOI: 10.1016/j.omtn.2026.102936
92. Judge D.P., Kristen A.V., Grogan M., Maurer M.S., Falk R.H., Hanna M., Gillmore J., Garg P., Vaishnav A.K., Harrop J., Powell C., Karsten V., Zhang X., Sweetser MT., Vest J., Hawkins PN. Phase 3 Multicenter Study of Revusiran in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis with Cardiomyopathy, (ENDEAVOUR). *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2020. – Vol. 34, No. 3. – P. 357–370. DOI: 10.1007/s10557-019-06919-4. Erratum in: *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2020. – Vol. 34, No. 6. – P. 889. DOI: 10.1007/s10557-020-07023-8
93. Gagliardi M., Ashizawa A.T. The Challenges and Strategies of Antisense Oligonucleotide Drug Delivery // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9, No. 4. – P. 433. DOI: 10.3390/biomedicines9040433
94. Huang Y. Preclinical and Clinical Advances of GalNAc-Decorated Nucleic Acid Therapeutics // *Mol Ther Nucleic Acids.* – 2017. – Vol. 6. – P. 116–132. DOI: 10.1016/j.omtn.2016.12.003
95. Debacker A.J., Voutila J., Catley M., Blakey D., Habib N. Delivery of Oligonucleotides to the Liver with GalNAc: From Research to Registered Therapeutic Drug // *Mol Ther.* – 2020. – Vol. 28, No. 8. – P. 1759–1771. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.06.015

## АВТОРЫ

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

**Осадченко Назар Андреевич** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории «Оценки технологий здравоохранения и клинико-экономической экспертизы», Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7398-2186. E-mail: n.a.osadchenko@gmail.com

**Галкина Дарья Александровна** — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры медицинской и фармацевтической химии, Научно-образовательного института фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-0270-2888. E-mail: skretti@hotmail.com

**Бакулин Дмитрий Александрович** — кандидат медицинских наук, руководитель Межкафедрального научно-образовательного центра фармации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4694-3066. E-mail: mbfdoc@gmail.com

**Устьякина Юлия Григорьевна** — студент 3 курса лечебного факультета, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0007-7599-8353. E-mail: korolparketa.ju@gmail.com

**Воскресенский Сергей Андреевич** — кандидат биологических наук, научный сотрудник, НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: Voskresenskiy\_1983@mail.ru

**Макарова Анастасия Руслановна** — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории экономики и фармации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0001-5116-2240. E-mail: agliulova34@gmail.com

**Шаталова Ольга Викторовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7311-4549. E-mail: shov\_med@mail.ru

**Стрыгин Андрей Валерьевич** — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фундаментальной биологии и медицины, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6997-1601. E-mail: drumsav@mail.ru

**Петров Владимир Иванович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии

и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; главный внештатный специалист — клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ; заслуженный деятель науки РФ; заслуженный врач РФ. ORCID ID: 0000-0002-0258-4092. E-mail: brain@sprintnet.ru

**Маринчева Ольга Викторовна** — кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией экономики и фармации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4333-322X. E-mail: ovivanova134@mail.ru

**Горбунова Юлия Васильевна** — кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией фармации, фармакологии, фармакогнозии, фармацевтической технологии и химии, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6416-0500. E-mail: yvgorbunova@yandex.ru

**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

**Гадаев Ильяс Шерваниевич** — студент 4 курса стоматологического факультета ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0002-7998-2352. E-mail: ilyas.gadayev.03@mail.ru

**Щербаква Лариса Ивановна** — кандидат фармацевтических наук, доцент, заместитель директора по учебно-воспитательной работе, заведующий кафедрой химии ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7806-2805. E-mail: shcherbakovali@mail.ru

**Дьякова Ирина Николаевна** — кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой биологии и физиологии, и.о. декана факультета последипломного образования ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0002-9522-7605. E-mail: irochkadyakova@mail.ru

**Морковин Евгений Игоревич** — кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7119-3546. E-mail: e.i.morkovin@gmail.com

**Шуваева Анна Сергеевна** — младший научный сотрудник, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6586-7148. E-mail: annaxo@mail.ru

УДК 616.022.7-053



## Возможности терапии урогенитального герпеса и хламидиоза с применением препарата РНК двуспиральной натриевой соли (лиофилизат): результаты всероссийской наблюдательной программы ИНТЕГРА

Д.В. Заславский<sup>1</sup>, К.Я. Заславская<sup>2</sup>, А.В. Таганов<sup>3</sup>, М.Л. Максимов<sup>3</sup>,  
А.В. Матвеев<sup>3</sup>, К.Н. Корянова<sup>3,4</sup>, Е.С. Мищенко<sup>4</sup>, А.И. Садыков<sup>1,5</sup>,  
В.С. Щербакова<sup>6</sup>, Д.В. Козлова<sup>1,5</sup>, П.А. Белый<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2А

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Россия, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградский областной Центр специализированных видов медицинской помощи», Россия, 190020, Санкт-Петербург, Рижский пр-кт, д. 43

<sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет Минздрава России», Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

<sup>7</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

E-mail: victoria\_kaptar@mail.ru

Получена 16.10.2025

После рецензирования 11.02.2026

Принята к печати 07.05.2026

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность и применения лекарственного препарата РНК двуспиральной натриевой соли РАДАМИН®ВИРО (лиофилизат) в рутинной практике у мужчин и женщин с генитальным герпесом и/или урогенитальной хронической хламидийной инфекцией.

**Материалы и методы.** Выполнено многоцентровое наблюдательное нерандомизированное клиническое исследование. В исследование были включены карты 2714 пациентов: 488 пациентов страдающих хламидиозом

**Для цитирования:** Д.В. Заславский, К.Я. Заславская, А.В. Таганов, М.Л. Максимов, А.В. Матвеев, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, А.И. Садыков, В.С. Щербакова, Д.В. Козлова, П.А. Белый. Возможности терапии урогенитального герпеса и хламидиоза с применением препарата РНК двуспиральной натриевой соли (лиофилизат): результаты всероссийской наблюдательной программы ИНТЕГРА. *Фармация и фармакология*. 2026;14(3):283-296. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-3-283-296

© Д.В. Заславский, К.Я. Заславская, А.В. Таганов, М.Л. Максимов, А.В. Матвеев, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, А.И. Садыков, В.С. Щербакова, Д.В. Козлова, П.А. Белый., 2026

**For citation:** D.V. Zaslavsky, K.Ya. Zaslavskaya, A.V. Taganov, M.L. Maximov, A.V. Matveev, K.N. Koryanova, E.S. Mishchenko, A.I. Sadykov, V.S. Shcherbakova, D.V. Kozlova, P.A. Bely. Therapeutic options for urogenital herpes and chlamydia using a double-stranded RNA sodium salt (lyophilisate): Results of the All-Russian Observational Program INTEGRA. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(3):283-296. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-3-283-296

либо сочетанной инфекцией, 2226 человек с установленным наличием герпетической инфекции, обоих полов в возрасте старше 18 лет, соответствующих критериям включения/невключения, которым лечащим врачом назначено курсовое лечение препаратом РАДАМИН®ВИРО в составе комплексной терапии до включения в настоящее исследование. Производилась оценка эффективности лекарственного препарата при курсовом лечении (в составе комплексной терапии генитального герпеса/ уrogenитальной хронической хламидийной инфекции) в отношении: динамики симптомов (объективных и субъективных); скорости регресса клинических проявлений инфекции; частоты рецидивов за период наблюдения; длительности межрецидивного периода; динамики качества жизни по опроснику «Дерматологический индекс качества жизни»; производилась оценка безопасности применения лекарственного препарата.

**Результаты.** По результатам данного исследования было показано, что уже на 14 день наблюдения (визит В2) доля пациентов с низкой выраженностью или отсутствием субъективных симптомов, характерных для хламидийной, герпетической или сочетанной инфекции, увеличивается до уровня среднего значения 86,62–91,65%; доля пациентов с отсутствием объективных симптомов, характерных для хламидийной, герпетической или сочетанной инфекции, увеличивается до уровня среднего значения 87,09–99,69%. Было показано, что уже к 7 дню наблюдения степень выраженности субъективных симптомов снижается с 1,27–1,72 до уровня 0,39–0,55 в группе А56 (хламидиоз или сочетанная инфекция), в группе А60 (герпес) также снижалась с уровня 1,45–1,63 до уровня среднего значения 1,21–1,30; к 14 дню наблюдения — у 32,9% пациентов, к 90 дню наблюдения — у 1,2% пациентов, к 180 дню исследования — у 0,7% пациентов. Таким образом выздоровление через 3 месяца от начала терапии и наблюдения наступило у 99,3% пациентов — всех участников исследования ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** На основании полученных данных можно сделать вывод в отношении эффективности и безопасности, а также целесообразности включения РАДАМИН®ВИРО в состав комплексной терапии у пациентов с генитальным герпесом и уrogenитальной хламидийной инфекцией.

**Ключевые слова:** РНК двуспиральной натриевая соль; хламидиоз; герпес; уrogenитальные инфекции; эффективность, безопасность; дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ), рецидивы; симптомы

**Список сокращений:** ВПГ — вирус простого герпеса; УГХИ — уrogenитальная хламидийная инфекция; ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза; ИРК — индивидуальные регистрационные карты; КОП — карты опросов пациента; НЯ — нежелательные явления; ОНЯ — отчет о нежелательных явлениях; ШОКС — шкала оценки клинического состояния; ИФН — интерфероны; ДК — дендритные клетки; ГГ — генитальный герпес; ИППП — инфекция, передаваемая половым путем.

## Therapeutic options for urogenital herpes and chlamydia using a double-stranded RNA sodium salt (Iyophilisate): Results of the All-Russian Observational Program INTEGRA

D.V. Zaslavsky<sup>1</sup>, K.Ya. Zaslavskaya<sup>2</sup>, A.V. Taganov<sup>3</sup>, M.L. Maximov<sup>3</sup>,  
A.V. Matveev<sup>3</sup>, K.N. Koryanova<sup>3,4</sup>, E.S. Mishchenko<sup>4</sup>, A.I. Sadykov<sup>1,5</sup>,  
V.S. Shcherbakova<sup>6</sup>, D.V. Kozlova<sup>1,5</sup>, P.A. Bely<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University,  
2A Litovskaya Str., Saint Petersburg, Russia, 194100

<sup>2</sup> National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev,  
68 Bolshevistskaya Str., Saransk, Russia, 430005

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,  
2/1 Barrikadnaya Str., bldg 1, Moscow, Russia, 125993

<sup>4</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,  
11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

<sup>5</sup> Leningrad Regional Center for Medical Care,  
43 Rizhsky Ave., Saint Petersburg, Russia, 190020

<sup>6</sup> Tver State Medical University,  
4 Sovetskaya Str., Tver, Russia, 170100

<sup>7</sup> Russian University of Medicine,  
4 Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russia, 127006

E-mail: victoria\_kaptar@mail.ru

Received 16 Oct 2025

After peer review 11 Feb 2026

Accepted 07 May 2026

**The aim.** To evaluate the efficacy and safety of the double-stranded RNA sodium salt drug RADAMIN®VIRO (lyophilisate) in everyday practice with men and women having genital herpes and/or chronic urogenital chlamydial infection.

**Materials and methods.** A multicenter observational non-randomized clinical trial was performed. The study included records of 2 714 patients: 488 patients suffering from chlamydia or a combined infection, 2 226 individuals with a confirmed diagnosis of herpes infection, of both sexes, aged over 18 years, who met the inclusion/exclusion criteria and for whom the attending physician prescribed a course of treatment with RADAMIN®VIRO as part of complex therapy prior to inclusion in this study. The efficacy of the drug was assessed during the course of treatment (as part of complex therapy for genital herpes/chronic urogenital chlamydial infection) in relation to: dynamics of symptoms (objective and subjective); speed of regression of clinical manifestations of the infection; frequency of relapses during the observation period; duration of the inter-relapse period; dynamics of quality of life according to the "Dermatological Quality of Life Index" questionnaire; and the safety of the drug was assessed.

**Results.** It was shown that as early as day 14 of observation (visit B2), the proportion of patients with low severity or absence of subjective symptoms characteristic of chlamydial, herpetic, or combined infection increased to an average level of 86.62–91.65 %; the proportion of patients with the absence of objective symptoms characteristic of chlamydial, herpetic, or combined infection increased to an average level of 87.09–99.69 %. It was shown that by day 7 of observation, the severity of subjective symptoms decreased from 1.27–1.72 to 0.39–0.55 in group A56 (chlamydia or combined infection), and in group A60 (herpes), it also decreased from 1.45–1.63 to an average level of 1.21–1.30; by day 14 of observation — in 32.9 % of patients, by day 90 of observation — in 1.2 % of patients, by day 180 of the study — in 0.7 % of patients. Thus, recovery occurred within 3 months from the start of therapy and observation in 99.3 % of patients — all study participants ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Based on the obtained data, a conclusion can be drawn regarding the efficacy, safety, and appropriateness of including RADAMIN®VIRO in the complex therapy for patients with genital herpes and urogenital chlamydial infection.

**Keywords:** double-stranded RNA sodium salt; chlamydia; herpes; urogenital infections; efficacy; safety; dermatological quality of life index (DQOLI); relapses; symptoms

**Abbreviations:** HSV — herpes simplex virus; CT — *Chlamydia trachomatis*; PID — pelvic inflammatory disease; CRF — case report form; QCCs — patient questionnaire cards; AEs — adverse events; SAEs — serious adverse events; CAS — clinical assessment scale; IFN — interferons; DCs — dendritic cells; GH — genital herpes; STI — sexually transmitted infection.

## ВВЕДЕНИЕ

Хламидийная и герпетическая вирусная инфекция сохраняют высокий уровень распространённости среди населения мира. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)<sup>1</sup>, в 2020 г. зарегистрировано 129 млн новых случаев хламидиоза. Особую опасность представляет инфицирование *Chlamydia trachomatis* одновременно с другими возбудителями инфекций, в том числе вирусными [1]. Отсутствие специфической картины воспаления, вялое, а зачастую бессимптомное течение, осложняют диагностику этих заболеваний, что часто приводит к хронизации инфекционного процесса и развитию таких осложнений, как бесплодие, фоновые заболевания шейки матки, внематочная беременность, тазовые боли, невынашивание беременности, внутриутробное инфицирование плода, повышение заболеваемости и смертности новорожденных [2].

Также, по глобальным оценкам, более 491 млн человек в возрасте 15–49 лет (13%) во всем мире инфицированы вирусом простого герпеса типа 2 (ВПГ-2), основной причиной генитального герпеса (ГГ) [3].

Урогенитальный хламидиоз является широко распространённой инфекцией, передаваемой половым путём (ИППП). В Российской Федерации продолжает расти уровень заболеваемости хламидийной инфекцией. Таким образом, данный показатель в 2024 г. был на 2,3% выше, чем в 2022 и 2023 гг. (17,5 в 2024 г. по сравнению с

17,1 на 100 тыс. населения в 2022 и 2023 гг.) [4]. Поскольку более чем в 50% случаев у мужчин и до 90% случаев у женщин урогенитальная хламидийная инфекция (УГХИ) протекает бессимптомно, большинство пациентов не обращаются за медицинской помощью до развития осложнений [5]. Подсчитано, что 1 из 20 сексуально активных молодых женщин в возрасте 14–24 лет болеет хламидиозом. Хламидийные инфекции среди молодежи в возрасте 15–24 лет составили две трети от общего числа новых инфекций [6].

Также немаловажной проблемой, с которой сталкиваются врачи, является восходящая хламидийная инфекция (ХИ), сопровождающаяся развитием воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Показано, что нелеченная или неадекватно пролеченная УГХИ вызывает ВЗОМТ, тубоовариальное бесплодие и осложнения, ведущие к формированию эктопической беременности с частотой до 10–15% [7, 8].

Генитальный герпес — наиболее распространённое эрозивно-язвенное заболевание половых органов. Во всем мире инфицировано около 846 млн человек в возрасте от 15 до 49 лет. По оценкам, каждый год вирусом ГГ заражается 42 млн человек, то есть не менее 1 человека в секунду<sup>2</sup>. У большинства из них инфекция остаётся не диагностированной

<sup>2</sup> ВОЗ: более чем каждый пятый взрослый в мире инфицирован генитальным герпесом. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/11-12-2024-over-1-in-5-adults-worldwide-has-a-genital-herpes-infection-who#:~:text=ВОЗ:%20более%20чем%20каждый%20пятый%20взрослый%20в%20мире-%20инфицирован%20генитальным%20герпесом&text=Д-р%20Джейкобс%20на%20консультации,который%20пришел%20за%20антиретровирусными%20препаратами.>

<sup>1</sup> WHO. Sexually transmitted infections (STIs). — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))

вследствие частых субклинических и атипичных форм заболевания. В эпидемиологии ГГ важное значение имеет бессимптомное вирусное выделение: до 70% случаев передачи ГГ происходит при бессимптомном течении инфекционного процесса у инфицированного лица<sup>3</sup>.

Такие диагнозы как, «ВПГ-эндометрит» (вирус простого герпеса (ВПГ)), «ВПГ-сальпингоофорит» врачами практически не ставятся. В то же время, восходящие формы герпетического поражения внутренних половых органов у женщин подтверждаются обнаружением ВПГ в эндометрии, маточных трубах и крестцово-маточных связках. Установить реальную частоту поражения внутренних половых органов очень сложно, т.к. у 25–40%, а по некоторым данным и до 60% женщин, заболевание протекает бессимптомно. Можно предположить, что эта патология встречается значительно чаще, чем диагностируется [9].

ГГ опасен осложнениями, которые не просто ухудшают качество жизни пациента, но и, порой, несут ей угрозу. Наиболее часто это заболевание осложняют: 1) синдром хронической боли в области малого таза, 2) вторичное инфицирование высыпаний с развитием гнойного процесса; 3) генерализация процесса — поражение ВПГ других органов, 4) поражение плода или новорождённого с развитием врождённой или неонатальной герпес-инфекции [10].

Ранее было показано, что препарат РНК двуспиральной натриевой соли (РАДАМИН®ВИРО)<sup>4</sup> стимулирует образование эндогенных интерферонов, подавляет репродукцию вирусов и различных микроорганизмов (в том числе хламидий) на клеточном уровне, препятствует развитию инфекционного процесса за счёт активации неспецифической резистентности организма, оптимизируя воспалительные реакции, обеспечивает высокую защиту организма уже на ранних стадиях заражения вирусными или бактериальными инфекциями, обладает выраженным противовоспалительным действием, стимулирует репаративные и регенераторные процессы в организме, а также оказывает антибактериальное и иммуностимулирующее действие, повышает устойчивость организма к инфекциям [11].

РАДАМИН®ВИРО в терапевтических дозах хорошо переносится, не обладает мутагенным, тератогенным, эмбриотоксическим, канцерогенным действием, сенсibiliзирующими, кумулятивными и местно-раздражающими свойствами, что

обеспечивает высокий уровень безопасности препарата.

Таким образом, целесообразно провести исследование для оценки эффективности и безопасности применения лекарственного препарата РНК двуспиральной натриевой соли в клинической практике у мужчин и женщин с генитальным герпесом или урогенитальной хронической хламидийной инфекцией.

**ЦЕЛЬ.** Оценить эффективность и безопасность применения лекарственного препарата РНК двуспиральной натриевой соли РАДАМИН®ВИРО (лиофилизат) в рутинной практике у мужчин и женщин с генитальным герпесом или урогенитальной хронической хламидийной инфекцией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Многоцентровое наблюдательное нерандомизированное клиническое исследование ИНТЕГРА.

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось с июня 2023 по июнь 2025 г. Продолжительность наблюдения за пациентами составляла 6 месяцев с момента включения в исследование.

### Условия проведения

В исследовании приняли участие 173 врача-исследователя из 22 городов РФ (Краснодар, Санкт-Петербург, Москва, Самара, Екатеринбург, Клин, Долгопрудный, Ростов-на-Дону, Дмитров, Верхняя Пышма, Волгоград, Арамилы, Балашиха, Истра, Сочи, Зеленоград, Новокуйбышевск, Иваново, Тюмень, Челябинск, Химки, Белгород), которые включили в исследование 2722 пациентов, 6 из которых были исключены из исследования, в связи с несоответствием критериям включения.

### Критерии соответствия

Участие пациентов в настоящем исследовании не приводило к изменению обычных процедур диагностики и лечения включенных пациентов, а также не стимулировало назначение исследуемого препарата в тех случаях, когда смысл такого назначения неочевиден.

Пациентов включали в исследование в соответствии со следующими критериями включения:

- Женщины и мужчины в возрасте от 18 до 65 лет;
- Наличие подписанного информированного добровольного согласия законного представителя пациента на включение в исследование и обработку персональных данных, оформленное в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации;

<sup>3</sup> Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция. Клинические рекомендации. 2024. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/679\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/679_2)

<sup>4</sup> «Промомед» зарегистрировала свой первый препарат «Радамин Виро» на основе РНК. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://udm-info.ru/news/2022-01-20/promomed-zaregistririvala-svoy-pervyy-preparat-radamin-viro-na-osnove-rnk-2006382>

- Принятое лечащим врачом решение о назначении лекарственного препарата РАДАМИН®ВИРО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению;
- Готовность пациентов с условием исключения половых контактов на период лечения, либо с использованием в этот период барьерных контрацептивов (презерватив) в обязательном порядке.

Пациент не включался в исследование или исключался из него, если соответствовал хотя бы одному из нижеприведенных *критериев не включения*:

- Гиперчувствительность или индивидуальная непереносимость к компонентам исследуемого препарата, прокаину или другому растворителю (новокаин и др.);
- Тяжелые заболевания печени и почек;
- Наличие противопоказаний к применению лекарственного препарата РАДАМИН®ВИРО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению;
- Применение менее, чем за 3 месяца до дня скрининга индукторов интерферона, либо иммуностимулирующих, иммуномодулирующих или иммуносупрессивных лекарственных средств в течение 1 месяца до скрининга;
- Хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA);
- Алкогольная, фармакологическая и/или наркотическая зависимость в анамнезе и/или на момент скрининга;
- Шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология в анамнезе или подозрение на их наличие на момент скрининга;
- Любые данные анамнеза, которые, могут привести к осложнению интерпретации результатов исследования или создать дополнительный риск для субъекта в результате его участия в исследовании;
- Беременность или кормление грудью, планирование женщиной беременности в течение срока исследования;
- Участие в другом клиническом исследовании в течение 3 месяцев до включения в исследование;
- Неуверенность исследователя в желании или способности субъекта соблюдать требования протокола;
- Любые другие причины медицинского и немедицинского характера, которые по мнению врача могут препятствовать участию пациента в исследовании.

Если в ходе исследования врач-исследователь выявлял у пациента события, соответствующие хотя бы одному критерию исключения, такой пациент *исключался* из исследования:

- Беременность участницы исследования;
- Выбывание по причине, связанной с безопасностью;
- Отказ пациента (его законного представителя) от дальнейшего участия в исследовании или оказания медицинской помощи.
- Отзыв пациентом информированного согласия. При этом, исключение пациента из исследования не должно влиять на характер проводимой ему терапии.

### Группы пациентов

В исследование ИНТЕГРА в ходе скрининга включены 2722 пациента, 6 пациентов исключены, в анализ вошли карты 2714 пациентов (карты еще 2 пациентов не заполнялись врачами). Пациенты были включены в две группы в соответствии с установленным диагнозом:

Вся популяция составила 2714 человек:

- Группа А56 (хламидиоз или сочетанная инфекция) — 488 пациентов,
- Группа А60 (герпес) — 2226 пациентов.

### Методология исследования

Врачи включались в исследование в соответствии со стандартным алгоритмом ИС Энроллми.ру после их регистрации на сайте ИС Энроллми.ру (<https://enrollme.ru>) и подтверждения со стороны Организатора исследования.

Врачи-исследователи проводили скрининг пациентов в соответствии с критериями включения/не включения, получали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных и включали пациентов в исследование. Подписание и датирование документа могло осуществляться в электронной форме, либо на бумажном носителе. В последнем случае врач распечатывал документ в 2-х экземплярах, предлагал пациенту ознакомиться с ним и подписать в случае согласия, а подписанный документ сканировал или фотографировал для его загрузки в запись о пациенте, а бумажный документ оставался на хранении в архиве врача-исследователя. Врач-исследователь должен был убедиться, что информированное добровольное согласие на участие в исследовании, получение и обработку персональных данных получено в соответствии со ст. 13 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан» от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ и статьи 9 Федерального закона от 27 июля 2006 года № 152-ФЗ «О персональных данных». Ответственность за достоверность данных о подписании пациентом информированного согласия лежит на враче.

В анализ результатов исследования включены карты 2714 пациентов: 488 пациентов страдающих хламидиозом, либо сочетанной инфекцией, 2226 человек с установленным наличием герпетической инфекции, обоих полов в возрасте старше 18 лет, соответствующих критериям включения/невключения, которым лечащим врачом назначено курсовое лечение препаратом РАДАМИН®ВИРО в составе комплексной терапии до включения в исследование.

В ходе исследования врачи-исследователи использовали электронные индивидуальные регистрационные карты (ИРК), карты опросов пациента (КОП) и электронные отчеты о нежелательных явлениях (НЯ), автоматически формируемые в ИС Энроллми.ру для сбора данных.

Всего в исследовании предусматривались скрининг и 4 визита (В1 — 0 день, В2 — 14±2 дня, В3 — 76±10 дней, В4 — 90±10 дней), включая мониторинг курса лечения в период с В1 по В2. Очные визиты производились в соответствии с рутинным планом визитов пациентов в лечебное учреждение. С согласия пациента врач-исследователь выполнял телефонный звонок для оценки текущего состояния пациента. При развитии рецидива заболевания выполнялся очный визит к врачу. Схематический график исследования приведён на рисунке 1.

В ходе исследования предусматривались следующие визиты:

- Визит 0/1 (день 1) — скрининг, подписание информированного согласия, очный прием (между визитом 1 и визитом 2 врач вел дневник мониторинга курса лечения, включающий либо 3 телефонных опроса [герпес], либо 4 телефонных опроса (хламидиоз));
- Визит 2 (день 14) — очный приём;
- Визит 3 (день 90) — телефонный опрос;
- Визит 4 (день 180) — телефонный опрос.

Во время каждого визита исследователь заполнял форму карты пациента (ИРК), опросник «Дерматологический индекс качества жизни». Между визитом 1 и 2 проводил мониторинг инъекций с заполнением соответствующей электронной формы.

При обнаружении нежелательных явлений во время исследования исследователь заполнял отчёт о нежелательных явлениях (ОНЯ).

#### Этическая экспертиза

Исследование одобрено решением Независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований, выписка из протокола № 08 от 21.04.2023 года.

#### Статистическая обработка результатов

Анализ данных проводили в среде Google Colaboratory с использованием языка Python 3.11.13.

Распределение и значимость результатов была проанализирована в пределах 95% доверительного интервала ( $p \leq 0,05$ ).

Для непрерывных числовых переменных предварительно выполнялась проверка на нормальность распределения. Если данные соответствовали нормальному распределению, использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями (ANOVA). При отклонении от нормальности применялся критерий Фридмана. Для попарных сравнений между визитами применялись: t-тест для зависимых выборок (при нормальности), либо тест Вилкоксона (в случае нарушения нормальности); при множественных сравнениях учитывалась коррекция Бонферрони. Для категориальных дихотомических переменных («есть/нет заболевание») использовался тест Кохрана (при >2 визитах) или тест МакНемара (при 2 визитах).

Все сохраненные в датасете нулевые значения были обозначены, как существенные. Обработка данных включала в себя как описательные статистики, так и анализ динамики некоторых переменных, в том числе: наличие заболевания; оценка по шкале оценки клинического состояния (ШОКС), мониторинг курса лечения, число рецидивов и межрецидивные интервалы, индекс качества жизни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Исходная характеристика пациентов

В исследовании ИНТЕГРА в ходе скрининга были включены в исследование 2722 пациента, 6 пациентов были исключены, в анализ были взяты карты 2714 пациентов (карты еще 2 пациентов не заполнялись врачами). Пациенты были включены в две группы в соответствии с установленным диагнозом:

- Вся популяция — 2714 пациентов,
- А56 (хламидиоз или сочетанная инфекция) — 488 пациентов,
- А60 (герпес) — 2226 пациентов.

Группы практически не отличались между собой по половому составу: в группе А56 — женщины составили 50,20%, в группе А60 — 59,48%, по возрасту: в группе А56 средний возраст был 32,94±8,81, в группе А60 — 36,80±10,28, по росту: в группе А56 средний рост был 173,38±8,83, в группе А60 — 171,36±8,34 и по весу: в группе А56 — 74,67±13,10, а в группе А60 — 72,13±13,09.

Наблюдались различия по признаку семейное положение: в группе А56 доля состоящих в браке и имеющих постоянного партнера составила 63,73%, тогда как в группе А60 этот показатель достигал 86,07%.

Сводные данные представлены в таблице 1.

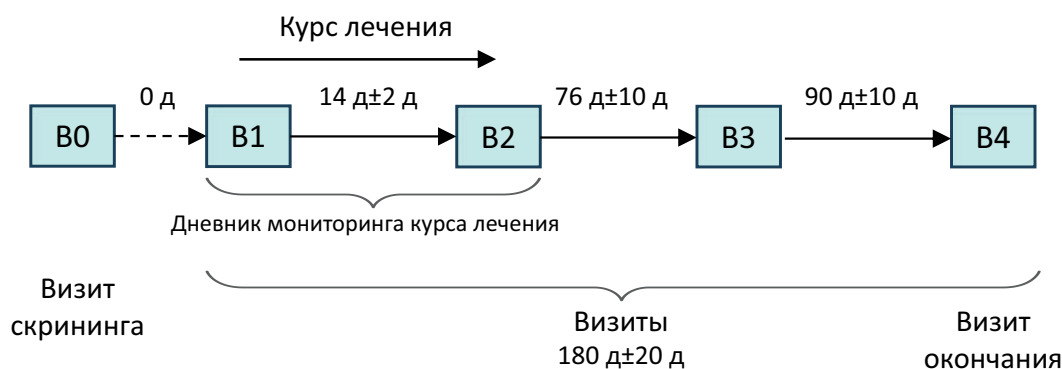


Рисунок 1 — Блок-схема мониторинга пациентов на Визитах 1–4.

Таблица 1 — Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа A56 (n=488)	Группа A60 (n=2226)	Вся популяция (n=2714)
Пол, n (%):	Мужчины	243 (49,80%)	902 (40,52%)
	Женщины	245 (50,20%)	1 324 (59,48%)
Возраст пациентов, M±SD, лет	32,94±8,81	36,80±10,28	36,11±10,14
Рост пациентов M±SD, см	171,72±8,46	173,38±8,83	171,36±8,34
Вес, M±SD, кг	74,67±13,10	72,13±13,09	72,60±13,13
Семейное положение, n (%):	в браке	162 (33,20%)	1 275 (57,28%)
	есть постоянный партнер	149 (30,53%)	641 (28,80%)
	одинок(-а)	177 (36,27%)	310 (13,93%)

Таблица 2 — Объективные признаки заболевания на Визитах 1 и 2, n (%)

Симптом	Визит	Группа A56			Группа A60			Вся популяция		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Общее недомогание	B1	4 (28,6%)	8 (57,1%)	2 (14,3%)	463 (20,8%)	1061 (47,7%)	699 (31,4%)	467 (20,9%)	1069 (47,8%)	701 (31,3%)
	B2	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	2059 (92,7%)	64 (2,9%)	97 (4,4%)	2065 (92,7%)	65 (2,9%)	97 (4,4%)
Наличие герпетических элементов	B1	3 (21,4%)	5 (35,7%)	6 (42,9%)	403 (18,1%)	683 (30,7%)	1137 (51,1%)	406 (18,1%)	688 (30,8%)	1143 (51,1%)
	B2	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	1938 (87,3%)	173 (7,8%)	109 (4,9%)	1944 (87,3%)	174 (7,8%)	109 (4,9%)
Эритема и отечность	B1	2 (14,3%)	7 (50,0%)	5 (35,7%)	375 (16,9%)	660 (29,7%)	1188 (53,4%)	377 (16,9%)	667 (29,8%)	1193 (53,3%)
	B2	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	2044 (92,1%)	83 (3,7%)	93 (4,2%)	2050 (92,1%)	84 (3,8%)	93 (4,2%)
Общая площадь высыпаний	B1	5 (35,7%)	6 (42,9%)	3 (21,4%)	728 (32,7%)	885 (39,8%)	610 (27,4%)	733 (32,8%)	891 (39,8%)	613 (27,4%)
	B2	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	2004 (90,3%)	180 (8,1%)	36 (1,6%)	2010 (90,3%)	181 (8,1%)	36 (1,6%)
Температура тела	B1	11 (78,6%)	3 (21,4%)	0 (0,0%)	1653 (74,4%)	543 (24,4%)	27 (1,2%)	1664 (74,4%)	546 (24,4%)	27 (1,2%)
	B2	7 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2213 (99,7%)	7 (0,3%)	0 (0,0%)	2220 (99,7%)	7 (0,3%)	0 (0,0%)
Увеличение паховых лимфоузлов	B1	9 (64,3%)	3 (21,4%)	2 (14,3%)	1108 (49,8%)	918 (41,3%)	197 (8,9%)	1117 (49,9%)	921 (41,2%)	199 (8,9%)
	B2	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	2081 (93,7%)	70 (3,2%)	69 (3,1%)	2087 (93,7%)	71 (3,2%)	69 (3,1%)

Таблица 3 — Объективные признаки заболевания на Визитах 1 и 2, n (%)

Симптом	Визит	Группа А56				Вся популяция			
		0	1	2	3	0	1	2	3
Гиперемия и отек отверстия уретры	B1	76 (15,7%)	80 (16,5%)	67 (13,8%)	261 (53,9%)	77 (15,8%)	81 (16,6%)	68 (13,9%)	262 (53,7%)
	B2	425 (87,6%)	10 (2,1%)	19 (3,9%)	31 (6,4%)	428 (87,7%)	10 (2,0%)	19 (3,9%)	31 (6,4%)
Гиперемия слизистой	B1	51 (10,5%)	76 (15,7%)	63 (13,0%)	294 (60,7%)	52 (10,7%)	77 (15,8%)	64 (13,1%)	295 (60,5%)
	B2	426 (87,8%)	9 (1,9%)	13 (2,7%)	37 (7,6%)	429 (87,9%)	9 (1,8%)	13 (2,7%)	37 (7,6%)
Патологическое отделяемое	B1	48 (9,9%)	88 (18,2%)	234 (48,3%)	114 (23,6%)	50 (10,2%)	90 (18,4%)	234 (48,0%)	114 (23,4%)
	B2	422 (87,0%)	14 (2,9%)	43 (8,9%)	6 (1,2%)	425 (87,1%)	14 (2,9%)	43 (8,8%)	6 (1,2%)

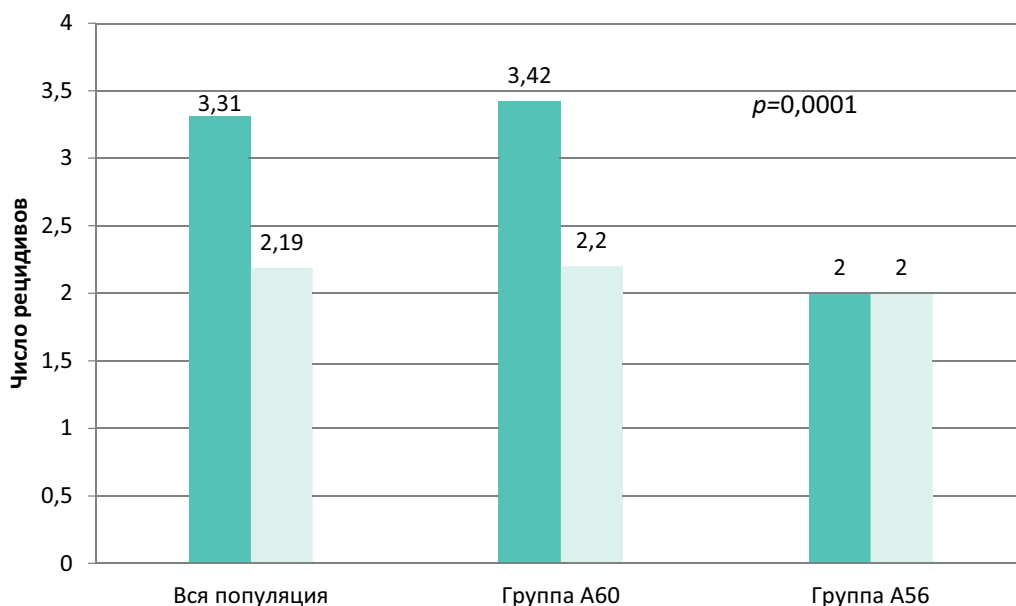


Рисунок 2 — Сравнение частоты рецидивов заболевания в группах.

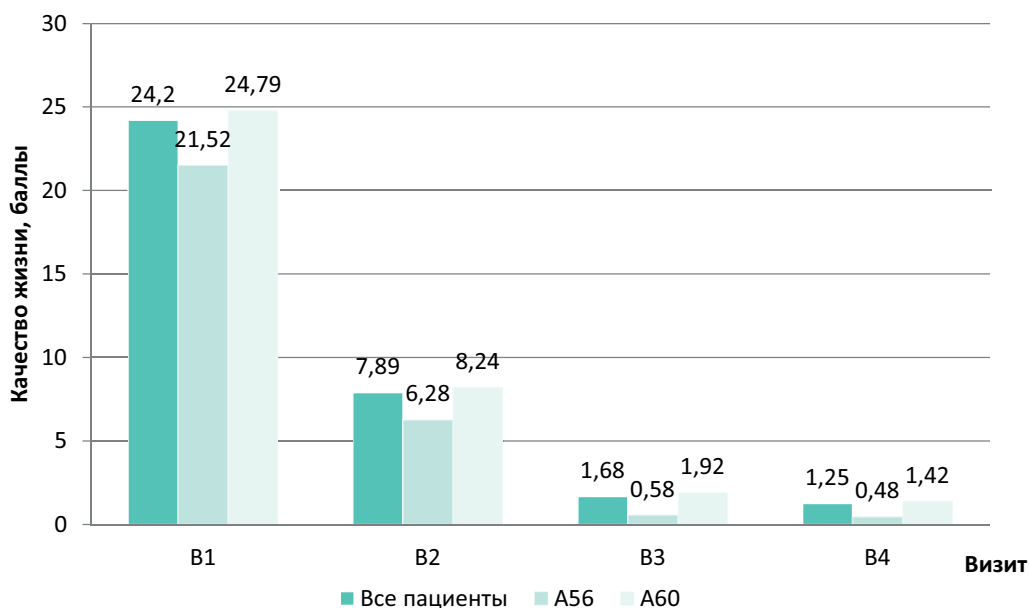


Рисунок 3 — Анализ качества жизни пациентов в группах.

### Эффективность

Режим дозирования препарата РАДАМИН®ВИРО различался в зависимости от нозологической формы: пациентам группы А56 (хламидиоз или сочетанная инфекция) препарат вводили внутримышечно в дозе 5 мг с интервалом в 2 дня (курс составил 4 инъекции). Для пациентов группы А60 (герпес) схема предусматривала внутримышечное введение 5 мг препарата один раз в 3 дня, общее количество инъекций — 3.

Дата прекращения заболевания указывалась исследователями в ходе визитов 2, 3 и 4. В группе А56 средний срок между первой инъекцией исследуемого препарата и датой прекращения симптомов заболевания составил  $14,45 \pm 9,14$  дней, а группе А60 —  $13,48 \pm 10,30$  дней.

Выраженная динамика уменьшения числа основных симптомов наблюдалась в обеих группах. Жалобы пациентов и результаты объективных наблюдений фиксировались врачами в разной форме:

- 1) Указание врачом основных симптомов в свободной форме в картах визитов 1, 2, 3, 4;
- 2) В форме количественной оценки выраженности симптомов заболевания по шкале ШОКС в картах визитов 1, 2, 3, 4;
- 3) В форме количественной оценки выраженности симптомов заболевания в период получения пациентами курса лечения между визитами 1 и 2.

Анализ частоты указания врачами симптомов в свободной форме показал, что если на визите 1 врачами были отмечены в общей сложности 4760 таких симптомов как гиперемия, отек, боль, эрозии, выделения и запах, то уже к визиту 2 их число сократилось до 301 упоминания, к визиту 3 — до 48 упоминаний, а к визиту 4 — до 15 упоминаний.

Результаты анализа динамики выраженности симптомов заболеваний по группам по шкале ШОКС (субъективные признаки — зуд, боль, жжение, покальвание) показал, что в группе А60 выраженность субъективных симптомов показала значительное снижение среднего балла, а также доли сообщений о наличии значимых проявлений уже к визиту 2, а к визиту 4 выраженность симптомов была полностью устранена. Статистическое тестирование подтвердило значимость полученных результатов ( $p < 0,001$ ).

В группе А56 (хламидиоз или сочетанная инфекция) выраженность субъективных признаков показала значительное снижение среднего балла, а также доли сообщений о наличии значимых проявлений симптомов уже к визиту 2, а к визиту 3 выраженность симптомов была полностью устранена (зуд, боль, жжение, покальвание, дискомфорт после коитуса). Статистическое тестирование подтвердило значимость полученных результатов ( $p < 0,001$ ).

Анализ динамики с применением критерия Фридмана показал достоверное снижение выраженности всех симптомов. Динамика полностью соответствовала результатам по всей популяции, где наблюдалось аналогичное устойчивое и значимое снижение симптомов.

Выраженные объективные признаки заболевания (общее недомогание, наличие герпетических элементов, эритема и отечность, характеристика общей площади высыпаний, температура тела и увеличение паховых лимфатических узлов) оценивались врачами только на 1 и 2 визитах по шкале от 1 до 3, где 1 — отсутствие симптома (минимальное значение).

В общей популяции на визите В1 наиболее выраженными симптомами были эритема, отечность (балл 3,0 у 53,3% пациентов) и наличие герпетических элементов (51,1% с баллом 3,0); умеренной выраженности достигали общее недомогание (31,3% с баллом 3,0) и общая площадь высыпаний (27,4%), тогда как увеличение паховых лимфатических узлов (8,9%) и температура тела (1,2%) оценивались на максимальный балл значительно реже. На визите В2 выраженность симптомов значительно снизилась: температура тела у 99,7% пациентов соответствовала минимальному баллу 1,0, увеличение лимфоузлов — у 93,7%, а симптомы, ранее характеризовавшиеся высокой выраженностью, сохранялись лишь у небольшого числа пациентов — от 1,6% (общая площадь высыпаний) до 4,9% (наличие герпетических элементов) с баллом 3,0. Было показано, что ко второму визиту все без исключения признаки теряли свою выраженность. Таким образом, ко второму визиту у большинства респондентов наблюдалась четко выраженная клиническая регрессия симптомов. Статистическое тестирование подтвердило значимость полученных результатов ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Такие объективные признаки заболевания, как гиперемия и отек отверстия уретры, гиперемия слизистой оболочке шейки матки и наружного зева у женщин/мочеиспускательного канала у мужчин, наличие патологического отделяемого оценивались врачами только на 1 и 2 визитах (группа А56 и вся популяция) по следующей шкале (0 — отсутствует, 1 — слабо выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — сильно выражен). На момент визита В1 наибольшая выраженность наблюдалась по признаку гиперемия слизистой — 60,5% респондентов оценили её на максимальный балл (3,0), а также по гиперемии и отеку отверстия уретры (53,7% с баллом 3,0). Патологическое отделяемое также фиксировалось часто: 48,0% респондентов указали выраженность 2,0 балла, а ещё 23,4% — 3,0 балла. К визиту В2 доля респондентов с выраженными проявлениями симптомов резко снизилась. Минимальный балл 0,0 по всем трём признакам встречался более

чем в 87% случаев. Доля максимальных оценок (3,0 балла) сократилась до 6,4% для гиперемии и отёка уретры, 7,6% для гиперемии слизистой и 1,2% для патологического отделяемого.

Было показано, что ко второму визиту все без исключения признаки теряли свою выраженность. Статистический анализ подтвердил значимость полученных результатов ( $p < 0,001$ ; табл. 3).

Субъективные признаки заболевания в обеих группах дополнительно регистрировались врачами в ходе опроса пациентов по телефону в период прохождения курса лечения между визитами 1 и 2. В обеих группах обнаружено статистически значимое снижение выраженности всех симптомов уже ко второй и третьей инъекции.

Данные анамнеза о частоте рецидивов (Рис. 2) заболевания регистрировались врачами на основе медицинских карт и опроса пациентов. Данные о ежегодных рецидивах до начала лечения были получены для 2520 пациентов. В ходе наблюдений рецидивы были зафиксированы у 56 пациентов, в анализ были включены данные 54 пациентов (4 пациента – группа А56, 50 пациентов – группа А60). При этом, нормализованное по сроку значение частоты рецидивов в расчете на 1 год у тех пациентов, у которых оно наблюдалось в ходе исследования снизилось в группе А60 с  $3,42 \pm 2,19$  до  $2,20 \pm 0,61$  раза ( $p < 0,001$ ). В группе А56 число наблюдаемых рецидивов было незначительным (4 случая), не позволяющим провести статистическое тестирование.

Анализ интервалов между рецидивами у тех пациентов, у которых они наблюдались в ходе исследования, не выявил статистически значимых изменений ни в одной группе.

#### Анализ качества жизни

Анализ качества жизни пациентов проводился путём опроса по «Дерматологической шкале качества жизни», состоящей из 11 вопросов. Снижение общего балла свидетельствовало об улучшении качества жизни. Максимальная сумма баллов (наихудшее качество жизни) — 33, минимальное (наилучшее качество жизни) — 0. В общей популяции индекс качества жизни с  $24,20 \pm 7,12$  на В1 снизился к В2 до  $7,89 \pm 7,20$  и далее до  $1,68 \pm 3,75$  (В3) и  $1,25 \pm 3,12$  (В4) ( $p < 0,001$ ; Рис. 3).

#### Безопасность

Анализ безопасности показал наличие двух НЯ в форме головной боли, что является доказательством высокой безопасности проводимой терапии.

Дополнительно врачам предложено высказать свое мнение о целесообразности использования исследуемого препарата для лечения герпеса и хламидиоза. Почти в 100% случаев (за исключением 2 комментариев) врачи высказались в поддержку терапии.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам данного исследования показано, что уже на 14 день наблюдения (визит В2) доля пациентов с низкой выраженностью или отсутствием субъективных симптомов, характерных для хламидийной, герпетической или сочетанной инфекции, увеличивается до уровня среднего значения  $86,62–91,65\%$ ; доля пациентов с отсутствием объективных симптомов, характерных для хламидийной, герпетической или сочетанной инфекций, увеличивается до уровня среднего значения —  $87,09–99,69\%$ .

Было показано, что уже к 7 дню наблюдения (время между визитами В1 и В2) уровень оценки выраженности субъективных симптомов снижается с  $1,27–1,72$  до уровня  $0,39–0,55$  в группе А56 (хламидиоз или сочетанная инфекция), а динамика в группе А60 (герпес) носила более спокойный характер: с уровня  $1,45–1,63$  до уровня среднего значения  $1,21–1,30$ .

В итоге, на Визите В1 заболевание было у 100% пациентов исследования. К визиту В2 заболевание присутствовало у 32,9% пациентов, к визиту В3 — у 1,2% пациентов, к Визиту В4 — у 0,7% пациентов. Таким образом выздоровление через 3 месяца от начала терапии и наблюдения наступило у 99,3% пациентов — всех участников исследования ( $p < 0,001$ ).

Активным веществом препарата РАДАМИН®ВИРО является РНК двуспиральной натриевой соли, действие которой реализуется посредством индукции синтеза интерферонов (ИФН). При введении в организм соединение стимулирует образование эндогенных ИФН I (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ ) и ИФН II (ИФН- $\gamma$ ) типов, которые являются важнейшими цитокинами иммунного ответа, индуцируют дифференцировку миелоидных клеток, стимулируют фагоцитоз нейтрофилов и макрофагов, активируют натуральные киллеры, усиливают Т-хелперный ответ Th1-типа. Таким образом запускается врождённый и адаптивный иммунный ответ, что обуславливает эффективность препарата в лечении бактериальных и вирусных инфекций [11].

Хламидиоз распознается белком врождённого иммунитета (STING), который стимулирует выработку ИФН 1-го типа. STING активируется путём димеризации при распознавании цитозольной двуцепочечной ДНК или при распознавании бактериального циклического ди-АМФ или ди-ГМФ [12]. Циклический ди-АМФ — это метаболит нуклеиновой кислоты, который вызывает продукцию ИФН- $\beta$  в инфицированных клетках [13, 14]. Исходя из мишеней заболевания, логично предположить, что применение препаратов на основе РНК двуспиральной натриевой соли будет способствовать большей эффективности проводимой терапии.

Первоначальные данные, полученные на мышцах с дефицитом рецептора ИФН- $\alpha$  (IFNAR<sup>-/-</sup>), неспособных обнаруживать ИФН типа I, показали, что генитальная инфекция *Chlamydia muridarum* вызывала меньшую хроническую патологию яичевода, снижение выделения хламидий и сокращение продолжительности инфекции, что соответствовало усиленной активации CD4<sup>+</sup> Т-клеток [15]. Представленные данные подтверждаются исследованиями на 48 пациентах с цервикальной и эндометриальной инфекцией, где оценка цитокинов, выделяемых цервикальной секрецией, показала, что ИФН типа I связаны с повышенной восприимчивостью к инфекции и повышенным риском эндометриальной атрофии и, следовательно, воспалительных заболеваний органов таза и бесплодия [16]. Однако более ранние модели, изучавшие ИФН- $\beta$  в сочетании с TNF при инфекции *Chlamydia trachomatis* человеческих клеток, продемонстрировали роль ИФН- $\beta$  в подавлении бактерий за счет усиленной деградации триптофана [17]. В связи с доказанным увеличением активации CD4<sup>+</sup> Т-клеток у мышей IFNAR<sup>-/-</sup> можно предположить, что ИФН I играют ключевую роль в контроле *Chlamydia trachomatis* как внутриклеточно, так и при воздействии на эффекторные иммунные клетки [18].

Антигенпрезентирующие клетки, такие как дендритные клетки (ДК), играют решающую роль в подготовке адаптивного иммунного ответа для формирования иммунной памяти и, следовательно, успеха вакцинации, и необходимы для подготовки ответов как CD4<sup>+</sup>, так и CD8<sup>+</sup> Т-клеток на Ct [13, 14]. TLR2, STING и NLR активируются при *Chlamydia trachomatis* внутри ДК, что приводит к продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF- $\alpha$ , CCR7, CXCL10, IL-1 $\alpha$  и IL-12, которые играют ключевую роль в индукции созревания и оптимальной презентации антигена в ДК [19]. Предпочтительная продукция IL-12 ДК при поглощении антигена стимулирует активацию и дифференцировку наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов преимущественно в субпопуляцию Th1, которая обеспечивает первичную защиту от инфекции Ct [20, 21].

ГГ — это заболевание, вызываемое вирусом простого герпеса (ВПГ), Заболевание проявляется эрозиями, язвами, везикулами в аногенитальной зоне, сопровождаясь зудом, жжением, регионарным лимфаденитом и системными симптомами (лихорадка, миалгия). Кроме того, у многих пациентов с генитальной инфекцией ВПГ наблюдаются рецидивы. ВПГ-2 — наиболее распространённый серотип, вызывающий рецидивирующий ГГ, однако ВПГ-1, наиболее известный как причина орально-лабиального

герпеса, также вызывает ГГ. Серопревалентность ВПГ-2 может использоваться в качестве прямого показателя ГГ во всем мире [22, 23]. Когда латентный вирус простого герпеса (ВПГ) в сенсорных нейронах дорсальных корешковых ганглиев реактивируется, вирус распространяется по нерву и в конечном итоге локализуется в коже, где вызывает лизис эпидермальных клеток, приводящий к поражениям кожи или выделению вируса при отсутствии поражений. Пациенты, лечившиеся от рецидивирующего ГГ, в среднем испытывают четыре рецидива в год [23]. Однако у многих пациентов клинические рецидивы возникают лишь изредка, а у некоторых пациентов их может и не быть. Реактивация может происходить без каких-либо заметных симптомов. Таким образом, пациенты могут передавать вирус в то время, когда они могут не осознавать свою заразность. Сообщается, что до 70% новых случаев ГГ приобретаются от половых партнеров путем бессимптомного выделения ВПГ с инфицированной кожи гениталий [24].

Современное лечение ГГ сосредоточено на прямом подавлении репликации вируса. В рекомендациях по лечению ГГ преобладают аналоги нуклеозидов, в частности ацикловир [25–27]. Большая часть противовирусной терапии направлена на лечение или подавление рецидивирующих эпизодов. Назначаются как эпизодические, так и длительные супрессивные терапии, но аналоги нуклеозидов не оказывают долгосрочного воздействия на заболевание; эпизоды ГГ рецидивируют с той же частотой, что и до начала лечения, если терапия прекращена [28]. Длительная супрессивная терапия требует от пациента соблюдения ежедневного режима приёма, который может длиться много лет [29]. Прорывы (рецидивы симптомов ГГ) могут происходить во время супрессивной терапии (возможно, вследствие низкого уровня препарата в плазме) [30]. Хотя аналоги нуклеозидов снижают выделение вируса, данных о передаче, демонстрирующих эффект снижения передачи бессимптомным путём, пока нет [31]. Учитывая ограничения существующей терапии, направленной против вирусной репликации, режим лечения с использованием иммуномодуляторов и иммуностимуляторов может быть более приемлемым для пациентов. Безусловно, существует потребность в лечении, которое будет влиять на рецидивы после прекращения курса лечения.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности и результативности применения РАДАМИН®ВИРО в составе комплексной терапии генитального герпеса/урогенитальной хронической хламидийной инфекции у пациентов в виде курсового лечения.

### Ограничения исследования

Среди ограничений данного исследования следует отметить отсутствие предварительного расчёта размера выборки, в связи с тем, что в работу включено фактическое количество заболевших с учётом многоцентрового характера исследования, а также с учётом его ретроспективности (вся популяция — 2714 пациентов, А56 (хламидиоз или сочетанная инфекция) — 488 пациентов, А60 (герпес) — 2226 пациентов). При этом необходимо учесть неоднородность выборки относительно региона проживания (например, наибольшее количество пациентов составили жители города Краснодара, в то время как москвичей насчитывались 454 человека). Данный факт может свидетельствовать о преобладающем характере заболевших в зависимости от региона проживания, что в перспективе может стать предметом дальнейших исследований.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов Всероссийской наблюдательной программы изучения рутинной клинической практики ИНТЕГРА можно сделать вывод о высокой эффективности и безопасности препарата РАДАМИН®ВИРО в составе комплексной терапии генитального герпеса/урогенитальной хронической хламидийной инфекции.

Внедрение в рутинную практику данного препарата расширяет терапевтический потенциал практикующего врача, что позволит повысить эффективность лечения и в свою очередь обосновать фармако-экономическую целесообразность включения его в федеральные рекомендации и протоколы лечения вирусных и бактериальных инфекций, например включение в ОМС-протоколы для амбулаторного лечения уrogenитальных инфекций, где прямые затраты на препарат окупаются вследствие предотвращения хронизации.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено 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

Щербакова В.С., Заславская К.Я., Белый П.А. — определение концепции, сбор и анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи; Д.В. Заславский, А.И. Садыков, Д.В. Козлова — анализ данных, проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи; А.В. Таганов, М.Л. Максимов, А.В. Матвеев, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко — определение концепции, анализ данных, визуализация, написание черновика рукописи.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно 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. Абрамов А.А., Бражников А.Ю., Плахова К.И., Брико Н.И. Частота одновременного инфицирования уrogenитальной хламидийной инфекцией и другими возбудителями ИППП и оценка факторов, их обуславливающих // Анализ риска здоровью. — 2025. — № 1. — С. 88–95. DOI: 10.21668/health.risk/2025.1.08. EDN: LHYSFG.
2. Slade J., Hall J.V., Kintner J., Schoborg R.V. Chlamydial Pre-Infection Protects from Subsequent Herpes Simplex Virus-2 Challenge in a Murine Vaginal Super-Infection Model // PLoS One. — 2016. — Vol. 11, No. 1. — P. e0146186. DOI: 10.1371/journal.pone.0146186
3. James C., Harfouche M., Welton N.J., Turner K.M., Abu-Raddad L.J., Gottlieb S.L., Looker K.J. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016 // Bull World Health Organ. — 2020. — Vol. 98, No. 5. — P. 315–329. DOI: 10.2471/BLT.19.237149
4. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Основные показатели ресурсов и результатов деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «дерматовенерология». Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации в 2022–2024 гг. // Вестник дерматологии и венерологии. — 2025. — Т. 101, № 5. — С. 9–21. DOI: 10.25208/vdv16923. EDN: YZMYZA
5. Rodrigues R., Marques L., Vieira-Baptista P., Sousa C., Vale N. Therapeutic Options for Chlamydia trachomatis Infection: Present and Future // Antibiotics (Basel). — 2022. — Vol. 11, No. 11. — P. 1634. DOI: 10.3390/antibiotics11111634
6. Tjahyadi D., Ropii B., Tjandraprawira K.D., Parwati I., Djuwanton T., Permadi W., Li T. Female urogenital chlamydia: Epidemiology, chlamydia on pregnancy, current diagnosis, and treatment // Ann Med Surg (Lond). — 2022. — Vol. 75. — P. 103448. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103448
7. Гомберг М.А. Новые Европейские рекомендации по ведению больных с хламидийной инфекцией: основные положения. Российский вестник акушера-гинеколога. — 2011. — Т. 11, № 5. — С. 102–106.

8. Kairys N., Roepeke C. Tubo-Ovarian Abscess. [Updated 2024 Nov 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
9. Неймарк А.И., Шелковникова Н.В. Комбинированное применение иммуномодуляторов и противовирусных препаратов в комплексном лечении пельвиалгий вирусной этиологии // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 89–92. EDN: PXNSWD
10. Михайлова К.О., Ничога А.А., Карпунина В.В. Клинико-диагностические особенности вируса простого герпеса // Биология и интегративная медицина. – 2025. – № S1(73). – С. 865–877. DOI: 10.24412/ci-34438-2025-865-877. EDN: DMCYCT
11. Радаева О.А., Таганов А.В., Рогожина Е.А. Перспективы использования индукторов интерферона на основе двуспиральной РНК для лечения вирусных и бактериальных инфекций // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 11. – С. 643–649. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-643-649. EDN: MXARSK
12. Barber G.N. STING: infection, inflammation and cancer // Nat Rev Immunol. – 2015. – Vol. 15, No. 12. – P. 760–770. DOI: 10.1038/nri3921
13. Barker J.R., Koestler B.J., Carpenter V.K., Burdette D.L., Waters C.M., Vance R.E., Valdivia R.H. STING-dependent recognition of cyclic di-AMP mediates type I interferon responses during *Chlamydia trachomatis* infection // mBio. – 2013. – Vol. 4, No. 3. – P. e00018-13. DOI: 10.1128/mBio.00018-13
14. Finethy R., Coers J. Sensing the enemy, containing the threat: cell-autonomous immunity to *Chlamydia trachomatis* // FEMS Microbiol Rev. – 2016. – Vol. 40, No. 6. – P. 875–893. DOI: 10.1093/femsre/fuw027
15. Nagarajan U.M., Prantner D., Sikes J.D., Andrews C.W. Jr, Goodwin A.M., Nagarajan S., Darville T. Type I interferon signaling exacerbates *Chlamydia muridarum* genital infection in a murine model // Infect Immun. – 2008. – Vol. 76, No. 10. – P. 4642–4648. DOI: 10.1128/IAI.00629-08
16. Poston T.B., Lee D.E., Darville T., Zhong W., Dong L., O'Connell C.M., Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Sempowski G.D., Zheng X. Cervical Cytokines Associated With *Chlamydia trachomatis* Susceptibility and Protection // J Infect Dis. – 2019. – Vol. 220, No. 2. – P. 330–339. DOI: 10.1093/infdis/jiz087
17. Shemer-Avni Y., Wallach D., Sarov I. Reversion of the antichlamydial effect of tumor necrosis factor by tryptophan and antibodies to beta interferon // Infect Immun. – 1989. – Vol. 57, No. 11. – P. 3484–3490. DOI: 10.1128/iai.57.11.3484-3490.1989
18. Ivashkiv L.B., Donlin L.T. Regulation of type I interferon responses // Nat Rev Immunol. – 2014. – Vol. 14, No. 1. – P. 36–49. DOI: 10.1038/nri3581
19. Shaw J.H., Grund V.R., Durling L., Caldwell H.D. Expression of genes encoding Th1 cell-activating cytokines and lymphoid homing chemokines by chlamydia-pulsed dendritic cells correlates with protective immunizing efficacy // Infect Immun. – 2001. – Vol. 69, No. 7. – P. 4667–4672. DOI: 10.1128/IAI.69.7.4667-4672.2001
20. Labuda J.C., McSorley S.J. Diversity in the T cell response to *Chlamydia*-sum are better than one // Immunol Lett. – 2018. – Vol. 202. – P. 59–64. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.08.002
21. Miller R.L., Imbertson L.M., Reiter M.J., Gerster J.F. Treatment of primary herpes simplex virus infection in guinea pigs by imiquimod // Antiviral Res. – 1999. – Vol. 44, No. 1. – P. 31–42. DOI: 10.1016/s0166-3542(99)00052-2
22. Harrison C.J., Jenki L., Voychekovski T., Bernstein D.I. Modification of immunological responses and clinical disease during topical R-837 treatment of genital HSV-2 infection // Antiviral Res. – 1988. – Vol. 10, No. 4-5. – P. 209–223. DOI: 10.1016/0166-3542(88)90032-0. Erratum in: Antiviral Res. – 1989. – Vol. 11, No. 4. – P. 215.
23. Miller R.L., Gerster J.F., Owens M.L., Slade H.B., Tomai M.A. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug // Int J Immunopharmacol. – 1999. – Vol. 21, No. 1. – P. 1–14. DOI: 10.1016/s0192-0561, No. 98)00068-x.
24. Imbertson L.M., Beaurline J.M., Couture A.M., Gibson S.J., Smith R.M., Miller R.L., Reiter M.J., Wagner T.L., Tomai M.A. Cytokine induction in hairless mouse and rat skin after topical application of the immune response modifiers imiquimod and S-28463 // J Invest Dermatol. – 1998. – Vol. 110, No. 5. – P. 734–739. DOI: 10.1046/j.1523-1747.1998.00174.x
25. Mackenzie-Wood A., Kossard S., de Launey J., Wilkinson B., Owens M.L. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease // J Am Acad Dermatol. – 2001. – Vol. 44, No. 3. – P. 462–470. DOI: 10.1067/mjd.2001.111335
26. Bishop G.A., Ramirez L.M., Baccam M., Busch L.K., Pederson L.K., Tomai M.A. The immune response modifier resiquimod mimics CD40-induced B cell activation // Cell Immunol. – 2001. – Vol. 208, No. 1. – P. 9–17. DOI: 10.1006/cimm.2001.1769
27. Ahonen C.L., Gibson S.J., Smith R.M., Pederson L.K., Lindh J.M., Tomai M.A., Vasilakos J.P. Dendritic cell maturation and subsequent enhanced T-cell stimulation induced with the novel synthetic immune response modifier R-848 // Cell Immunol. – 1999. – Vol. 197, No. 1. – P. 62–72. DOI: 10.1006/cimm.1999.1555
28. Wagner T.L., Ahonen C.L., Couture A.M., Gibson S.J., Miller R.L., Smith R.M., Reiter M.J., Vasilakos J.P., Tomai M.A. Modulation of TH1 and TH2 cytokine production with the immune response modifiers, R-848 and imiquimod // Cell Immunol. – 1999. – Vol. 191, No. 1. – P. 10–19. DOI: 10.1006/cimm.1998.1406
29. Tomai M.A., Gibson S.J., Imbertson L.M., Miller R.L., Myhre P.E., Reiter M.J., Wagner T.L., Tamulinas C.B., Beaurline J.M., Gerster J.F., et al. Immunomodulating and antiviral activities of the imidazoquinoline S-28463. Antiviral Res. – 1995. – Vol. 28, No. 3. – P. 253–264. DOI: 10.1016/0166-3542(95)00054-p
30. Suzuki H., Wang B., Shivji G.M., Toto P., Amerio P., Tomai M.A., Miller R.L., Sauder D.N. Imiquimod, a topical immune response modifier, induces migration of Langerhans cells // J Invest Dermatol. – 2000. – Vol. 114, No. 1. – P. 135–141. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00833.x
31. Tomai M.A., Imbertson L.M., Stanczak T.L., Tygrett L.T., Waldschmidt T.J. The immune response modifiers imiquimod and R-848 are potent activators of B lymphocytes // Cell Immunol. – 2000. – Vol. 203, No. 1. – P. 55–65. DOI: 10.1006/cimm.2000.1673

**АВТОРЫ**

**Заславский Денис Владимирович** — доктор медицинских наук, старший профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России; заслуженный врач РФ. ORCID ID: 0000-0001-5936-6232. E-mail: Venerology@gmail.com

**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

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

**Максимов Максим Леонидович** — доктор медицинских наук, профессор, декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения, заведующий кафедрой фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8979-8084. E-mail: maksim\_maksimov@mail.ru

**Матвеев Александр Васильевич** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6636-3950. E-mail: avmcsmu@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

**Садыков Аслан Игоревич** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России; главный врач ГБУЗ «ЛенОблЦентра». ORCID ID: 0009-0004-9229-4700. E-mail: lokvd@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

**Козлова Дарья Васильевна** — ассистент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6942-2880. E-mail: Dashachenaya@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

УДК 004:615



## Фитохимическое профилирование и оценка *in silico* соединений *Mentha pulegium* L. против метилтрансферазы VP39 вируса оспы обезьян

Ф. Буду<sup>1</sup>, А. Белакредар<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Университет науки и технологий Орана,  
BP 1505, Бир-эль-Джир 31000, Оран, Алжир

<sup>2</sup> Университет Мостаганема,  
Национальный маршрут № 11, Харуба, Мостаганем, 27000, Алжир

E-mail: farouk.boudou@univ-usto.dz

Получена 24.08.2024

После рецензирования 16.10.2025

Принята к печати 04.05.2026

В исследовании изучен потенциал биологически активных соединений *Mentha pulegium* L. в качестве ингибиторов метилтрансферазы VP39 вируса оспы обезьян. Для идентификации и характеристики фенольных соединений в растительном экстракте была использована высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Вычислительные методы были использованы для прогнозирования сходства и токсичности лекарственных средств, а также для оценки энергий связывания с помощью молекулярного докинга и моделирования динамики.

**Цель.** Изучить противовирусный потенциал соединений *M. pulegium* против вируса оспы обезьян VP39 путем оценки их сходства с лекарственными препаратами, токсичности и стабильности связывания с помощью вычислительных методов.

**Материалы и методы.** Различные фенольные соединения *M. pulegium* идентифицированы с помощью ВЭЖХ. Сходство с лекарственными препаратами и токсичность предсказаны с помощью SwissADME, ProTox 3.0 и OSIRIS Property Explorer. С помощью молекулярного докинга оценивали средство выбранных соединений к VP39, а моделирование молекулярной динамики позволило оценить стабильность этих связей с течением времени.

**Результаты.** Лютеолин и розмариновая кислота продемонстрировали наилучшую степень связывания с VP39, составив  $-9,3$  и  $-8,7$  ккал/моль соответственно, а также образовывали множественные водородные связи с ключевыми аминокислотными остатками: Ile94, Gly96, Phe115, Val139, Ala158, Lys186 и Tyr189 для лютеолина; Gly68, Ile94, Asp95, Val112, Phe115, Val141 и Asn156 для розмариновой кислоты. Моделирование молекулярной динамики показало, что лютеолин и розмариновая кислота взаимодействуют с умеренно гибкими участками фермента (остатки 67–79 и 243–246), при этом RMSD стабилизируется на уровне около  $3,91 \text{ \AA}$  после 5000 пс, что повышает стабильность связывания и свидетельствует о сильном потенциале ингибирующей активности.

**Заключение.** Полученные данные подчеркивают потенциал лютеолина и розмариновой кислоты *M. pulegium* в качестве перспективных противовирусных веществ в борьбе с вирусом оспы обезьян. Данное исследование является основой для дальнейшего изучения и разработки новых терапевтических стратегий, основанных на этих природных соединениях.

**Ключевые слова:** *Mentha pulegium* L.; вирус оспы обезьян; метилтрансфераза VP39; молекулярный докинг; молекулярная динамика; сходство с лекарственными препаратами; токсичность

**Список сокращений:** ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография; VP39 — вирусный белок 39; RMSD — среднеквадратичное отклонение; RMSF — среднеквадратичные колебания; MD — молекулярная динамика; ADME — всасывание, распределение, метаболизм и выведение; LD<sub>50</sub> — полумлетальная доза; MW — молекулярная масса; WLogP — логарифм Уайлдмена–Криппена; MR — молярная преломляемость.

**Для цитирования:** Ф. Буду, А. Белакредар. Фитохимическое профилирование и оценка *in silico* соединений *Mentha pulegium* L. против метилтрансферазы VP39 вируса оспы обезьян. *Фармация и фармакология*. 2026;14(3):297-306. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-3-297-306

© Ф. Буду, А. Белакредар, 2026

**For citation:** F. Boudou, A. Belakredar. Phytochemical profiling and *in silico* evaluation of *Mentha pulegium* L. compounds against monkeypox virus methyltransferase VP39. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(3):297-306. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-3-297-306

# Phytochemical profiling and *in silico* evaluation of *Mentha pulegium* L. compounds against monkeypox virus methyltransferase VP39

F. Boudou<sup>1</sup>, A. Belakredar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> University of Science and Technology of Oran,  
BP 1505, Bir El Djir 31000, Oran, Algeria

<sup>2</sup> University of Mostaganem,  
Route Nationale N 11, Kharouba, Mostaganem 27000

E-mail: farouk.boudou@univ-usto.dz

Received 24 Aug 2024

After peer review 16 Oct 2025

Accepted 4 May 2026

This study explores the potential of bioactive compounds from *Mentha pulegium* L. as inhibitors of the monkeypox virus methyltransferase VP39. High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) was employed to identify and characterize phenolic compounds in the plant extract. Computational methods were used to predict drug-likeness and toxicity and to evaluate binding interactions through molecular docking and dynamics simulations.

**The aim.** To investigate the antiviral potential of *M. pulegium* compounds against monkeypox virus VP39 by evaluating their drug-likeness, toxicity, and interaction stability through computational approaches.

**Materials and methods.** Various phenolic compounds in *M. pulegium* were identified using HPLC. Drug-likeness and toxicity were predicted using SwissADME, ProTox 3.0 Tool, and OSIRIS Property Explorer tools. Molecular docking studies assessed the binding affinity of selected compounds with VP39, and molecular dynamics simulations evaluated the stability of these interactions over time.

**Results.** Luteolin and rosmarinic acid exhibited the highest binding affinities to VP39, with docking scores of  $-9.3$  kcal/mol and  $-8.7$  kcal/mol, respectively, and formed multiple hydrogen bonds with key amino acid residues including Ile94, Gly96, Phe115, Val139, Ala158, Lys186, and Tyr189 for luteolin, and Gly68, Ile94, Asp95, Val112, Phe115, Val141, and Asn156 for rosmarinic acid. Molecular dynamics simulations showed that these compounds interacted with moderately flexible regions of the enzyme (residues 67–79 and 243–246), with the RMSD stabilizing at around  $3.91$  Å after 5000 ps, enhancing binding stability and suggesting a strong potential for inhibitory activity.

**Conclusion.** The findings underscore the potential of luteolin and rosmarinic acid from *M. pulegium* as promising antiviral agents against the monkeypox virus. This research provides a foundation for further exploration and development of novel therapeutic strategies based on these natural compounds.

**Keywords:** *Mentha pulegium* L.; monkeypox virus; methyltransferase VP39; molecular docking; molecular dynamics; drug-likeness; toxicity assessment

**Abbreviations:** HPLC — High-Performance Liquid Chromatography; VP39 — viral protein 39; RMSD — root mean square deviation; RMSF — root mean square fluctuation; MD — molecular dynamics; ADME — absorption, distribution, metabolism, and excretion; LD<sub>50</sub> — median lethal dose; MW — molecular weight; WLogP — Wildman–Crippen LogP; MR — molar refractivity.

## ВВЕДЕНИЕ

Вирус оспы обезьян относится к семейству ортопоксвирусов, наиболее известным представителем которого является «натуральная оспа». Вирус с двухцепочечной ДНК впервые обнаружен у обезьян в 1950-х годах и имеет широкий спектр хозяев, однако чаще встречается у грызунов. Впервые о случаях заболевания среди населения стало известно во время кампании по ликвидации натуральной оспы. Оспа обезьян может передаваться от животных к человеку при укусах, царапинах, контакте с кровью, биологическими жидкостями или сыпью заражённых диких животных (особенно грызунов и приматов), а также при употреблении в пищу плохо приготовленного мяса инфицированных животных [1]. За последние годы вспышки обезьяньей оспы были выявлены в 11 африканских странах,

при этом большинство случаев заболевания зарегистрировано в Демократической Республике Конго. Увеличение числа вспышек заболевания в последние годы может быть связано со снижением иммунитета населения к натуральной оспе с течением времени. Натуральная оспа тесно связана с оспой обезьян, а программы вакцинации против нее прекратились десятилетия назад [2]. Вирус натуральной оспы вызывает инфекционное заболевание, которое может нанести серьёзный вред людям и животным. Начальные симптомы включают лихорадку, головную боль, мышечные боли, увеличение лимфатических узлов и впоследствии истощение. После этих симптомов появляется кожная сыпь, проявляющаяся в виде пузырьков с жидкостью (волдыри), трещинами и корочками [3]. Обычно период между инкубации заболевания составляет

от 7 до 14 сут, а симптомы сохраняются от 2 до 4 нед. Возможны тяжелые случаи, особенно это касается детей, среди беременных женщин и людей с ослабленной иммунной системой [4, 5]. Возможны осложнения, в том числе поражения центральной нервной системы и дыхательных путей в результате возникающего лимфаденита. Сообщалось, что смертность колеблется от 1 до 10%, но может отличаться в зависимости от доступности современной медицинской помощи [2]. Противовирусные препараты против натуральной оспы, обладающие поксвирусной активностью, такие как цидофовир, бринцидофовир и тековиримат, также обладают активностью против оспы обезьян. Последние два препарата были одобрены для использования в терапии оспы Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США (FDA). Применение такой схемы лечения возможно в тяжелых случаях или у лиц с ослабленным иммунитетом, а предоставляется в департаменте общественного здравоохранения или Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC) [2, 6]. Кроме того, вакцины против натуральной оспы эффективны в целях профилактики оспы обезьян и постконтактной профилактики. Незамедлительная профилактическая вакцинация может предотвратить или значительно снизить риск заболевания. Вакцинация иммуноглобулином может быть использована в качестве альтернативы постконтактной профилактике в тех случаях, когда вакцинация против оспы противопоказана [7, 8].

Таким образом, **ЦЕЛЬЮ** исследования является изучение потенциала соединений *Mentha pulegium* L. в качестве ингибиторов метилтрансферазы VP39 вируса оспы обезьян (MPXV).

Следует отметить следующие **задачи**:

1. Идентификация и характеристика биологически активных соединений *M. pulegium* с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ);
2. Прогнозирование взаимодействий с лекарственными препаратами потенциальной токсичности этих соединений для оценки их пригодности в качестве перспективных противовирусных средств;
3. Оценка сродства к связыванию соединения с VP39 с помощью молекулярного докинга;
4. Исследовать стабильность и динамику взаимодействия соединений с VP39 с помощью моделирования молекулярной динамики. Данный подход направлен на выявление перспективных противовирусных препаратов и внесение вклада в разработку новых терапевтических стратегий против инфекций, вызванных вирусом оспы обезьян.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Экстракция и фитохимическое исследование

Высушенные надземные части *M. pulegium* приобретены у поставщика лекарственных растений (Jardin d'Epices, Saïda, Алжир) и идентифицированы ботаником перед использованием в исследовании. Высушенный и измельченный в порошок *M. pulegium* (10 г) подвергали экстракции путем мацерации в метаноле (100 мл) в течение 48 ч. Процесс экстракции включал замену растворителя через 24 ч и постоянное перемешивание с помощью магнитной мешалки. После экстракции мацерат фильтровали через фильтровальную бумагу Whatman No. 1, а полученный фильтрат концентрировали досуха с помощью роторного испарителя. Затем сухой остаток хранили в герметичных контейнерах при температуре 4°C и использовали в анализе. Для фитохимического исследования остаток растворяли в метаноле и фильтровали через мембранный фильтр толщиной 0,45 мкм. Фильтрат анализировали с помощью ВЭЖХ-системы Dionex UltiMate 3000 (Thermo Scientific, США), оснащенной многоволновым детектором в УФ- и видимом диапазоне. Разделение осуществляли на колонке с обращенной фазой Hypersil ODS C18 (250×4,6 мм, 5 мкм) с использованием подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила и воды с добавлением 0,2% серной кислоты. Программа градиентного элюирования изменяла процентное содержание растворителей А (ацетонитрил) и В (вода) в течение 28 минут. Сбор и обработка данных проводились с использованием программного обеспечения Chromeleon™ 7.2 (Thermo Fisher Scientific, США) в диапазоне 200–400 нм. Фенольные соединения идентифицированы по времени удерживания и УФ-спектров относительно аналитических стандартов.

### Выбор потенциальных лигандов

Выбор потенциальных лигандов для дальнейшего компьютерного анализа основан на биоактивных соединениях, выделенных из *M. pulegium* с помощью ВЭЖХ. Трехмерные (3D) структуры этих соединений получены в формате SDF из базы данных PubChem<sup>1</sup> [9]. Трехмерная структура каждого соединения проверена, а энергопотребление сведено к минимуму с помощью программного обеспечения Open Babel (версия 3.1.1) перед подготовкой к молекулярному докингу и динамическому моделированию для оценки их потенциала в качестве ингибиторов метилтрансферазы вируса оспы обезьян VP39.

<sup>1</sup> PubChem. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

### Прогнозирование подобия с лекарственными препаратами

Лекарственное подобие выбранных соединений оценено с помощью веб-инструмента SwissADME<sup>2</sup>. Обозначения соединений введены в базу данных для анализа их физико-химических и фармакокинетических характеристик. Оценка направлена на проверку соответствия правилу пяти Lipinski [10] и фильтру Ghose [11]. «Правило пяти» устанавливает критерии для молекул, подобных лекарственным препаратам, включая: наличие не более 5 доноров водородных связей, 10 акцепторов водородных связей, молекулярную массу (MW) менее 500 и коэффициент распределения октанол-вода (log P), равный 5 или менее (или MlogP >4,15). Фильтр Ghose, который дополняет эти рекомендации, учитывает дополнительные параметры, такие как: логарифмическое значение P в диапазоне от -0,4 до +5,6, молярную преломляемость в диапазоне от 40 до 130, молекулярную массу в диапазоне от 180 до 480 и общее количество атомов в диапазоне от 20 до 70 (включая доноры и акцепторы водородных связей).

### Оценка риска токсичности

Потенциальная токсичность природных соединений предсказана с помощью вычислительных методов — OSIRIS Property Explorer [12]. Данный инструмент позволяет оценивать природные соединения на мутагенную (MUT), онкогенную (TUM), раздражающую (IRR) и репродуктивную токсичность (RE). OSIRIS Property Explorer проверяет химическую структуру и быстро рассчитывает различные свойства, связанные с лекарственными препаратами. Прогнозы записываются и помечаются цветом: красный цвет обозначает свойства, связанные с высоким риском, а зелёный — свойства, отвечающие за безопасность употребления препаратов [3]. Кроме того, в работе использован инструмент ProTox 3.0 для прогнозирования полудетальной дозы (LD<sub>50</sub>) в мг/кг для каждого соединения (14).

### Выбор мишени и молекулярный докинг

Фитохимические вещества (с благоприятным профилем), которые соответствовали правилу пяти (с максимум одним допустимым нарушением) и критериям фильтра Ghose (без нарушений), отобраны для молекулярного докинга. Белком-мишенью для этого исследования стала метилтрансфераза VP39 — важнейший фермент, участвующий в репликации и патогенности вируса оспы обезьян [15]. Кристаллическая структура фермента (PDB: 8B07) получена из банка данных

RCSB<sup>3</sup> (Рис. 1). Подготовка фермента осуществлялась с использованием программного обеспечения Molegro Virtual Docker 2.5, а молекулярный докинг осуществлялся с помощью PyRx-Python 0.8 [16]. Результаты докинга представляли с помощью визуализатора BIOVIA.

### Моделирование молекулярной динамики

#### Анализ в обычном режиме (NMA)

Структура белка проанализирована с помощью iMODS для изучения его конформационной динамики с помощью анализа в нормальном режиме (NMA) и моделирования морфинга [17]. Это позволило получить представление о гибкости белка, моделируя движения в нормальных режимах и визуализируя переходы между состояниями. Также сгенерирована жесткая кластерная декомпозиция, выделенная синим цветом, обозначен самый большой кластер и анимация траекторий движения. Кроме того, данные о деформируемости и B-факторе оценивали конформационные изменения и гибкость, выделяя области с высокой деформируемостью и потенциальные «петли» цепи.

#### Моделирование структуры белка с помощью NMSIM

Структура белка, соответствующая PDB ID: 8B07, подготовлена для моделирования в обычном режиме (NMSIM) с использованием сервера NMSIM [18]. Структура первоначально получена из PDB и обработана с учетом определенных параметров: предел водородной связи -1 ккал/моль, расстояние гидрофобного предела — 0,35 Å, рассчитанное с использованием метода 3, и управляемый радиус вращения (ROG) для моделирования движения. Метод анализа нормальных колебаний жестких кластеров (RCNMA) использовался с ограничением в 10 Å для атомов C-альфа, учитывая нормальные режимы от 1 до 50, и режим ROG, установленный на 1. Для изучения конформационной гибкости белка проведено моделирование NMSIM. Моделирование включало создание 1 траектории за 1 цикл NMSIM, применение коэффициента искажения боковой цепи, равного 0,3, выполнение 500 циклов моделирования с выходной частотой 1 на цикл и использованием шага, равного 0,5. Получены данные о среднеквадратичном отклонении (RMSD) и среднеквадратичном колебании (RMSF) для оценки конформационных изменений и гибкости белка.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

#### Идентификация фенольных соединений методом ВЭЖХ

В таблице 1 представлены результаты ВЭЖХ анализа метанолового экстракта

<sup>2</sup> SwissADME. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.swissadme.ch/index.php>

<sup>3</sup> RCSB Protein Data Bank. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.rcsb.org/>

*M. pulegium*, показывающие потенциальный профиль его фенольных соединений. В качестве преобладающего компонента определена розмариновая кислота (11,30%), затем лютеолин (5,97%) и феруловая кислота (5,47%). Другие известные соединения включали п-кумаровую кислоту (4,01%), рутин (2,80%), ванилиновую кислоту (2,76%), апигенин (2,47%), кверцетин (1,62%) и кофейную кислоту (1,63%). Представленный профиль в значительной степени соответствует предыдущим исследованиям *M. pulegium*, но количественно отличается от них. Например, наш вывод о розмариновой кислоте, как об основном соединении, согласуется с выводами А.М. Al-Rajhi и соавт. [20]. Однако конкретные процентные показатели варьируются, что может быть связано с различиями в происхождении растений, сроках сбора и методах экстракции. Кроме того, наше исследование выявило более широкий спектр флавоноидов, включая лютеолин и апигенин, на поддающихся количественной оценке уровней, что дополняет результаты N.K. Alharbi и соавт. [19] и расширяет известный фитохимический потенциал этого вида. Совместное присутствие этих соединений имеет большое значение, поскольку они широко представлены в литературе в связи выраженной антиоксидантной, противовоспалительной и противовирусной активностей [19, 20]. Высокая концентрация розмариновой кислоты, в частности, заслуживает внимания из-за ее доказанной противовирусной эффективности, что позволяет предположить, что она может играть ключевую роль в потенциальных терапевтических свойствах этого экстракта.

#### Результаты прогнозирования сходства с лекарственными препаратами

Результаты прогнозирования подобия с лекарственными препаратами представлены в таблице 2.

#### Результаты оценки риска токсичности

Результаты, представленные в таблице 3, отражают прогнозируемые риски токсичности и

значения  $LD_{50}$  различных природных соединений, оцененные с помощью инструментов OSIRIS Property Explorer и ProTox 3.0. Такие соединения, как кофейная кислота, феруловая кислота, синаповая кислота, хлорогеновая кислота, рутин и лютеолин, обладают низким риском токсичности во всех исследуемых категориях, о чем свидетельствует зеленая цветовая маркировка мутагенности, онкогенности, раздражающего действия и репродуктивного эффекта. Эти соединения также демонстрируют высокие значения  $LD_{50}$ , при этом хлорогеновая кислота, рутин и розмариновая кислота имеют значение  $LD_{50}$ , составляющее 5000 мг/кг, что указывает на их низкую острую токсичность и благоприятный профиль безопасности.

Следует отметить, что некоторые соединения вызывают сомнения касемо их безопасности. Например, кверцетин представляет значительный риск, поскольку его мутагенность и онкогенность отмечены красным цветом в сочетании с относительно низким уровнем  $LD_{50}=159$  мг/кг. Это говорит о том, что кверцетин, несмотря на свой терапевтический потенциал, может проявлять токсичность, что следует учитывать при разработке лекарственных препаратов. Данное открытие согласуется с предыдущими исследованиями, которые также определили кверцетин как соединение, обладающее и терапевтическими, и токсикологическими свойствами, что требует тщательного рассмотрения при его использовании в качестве потенциального терапевтического средства [21, 22]. Ванилиновая кислота, хотя и в значительной степени нетоксична, обладает мутагенным риском, аналогичным результатам для апигенина, который, несмотря на общую безопасность, также имеет умеренный уровень  $LD_{50}$  (1000 мг/кг), что подчёркивает необходимость регулирования дозы.

Наличие риска репродуктивного эффекта у 3,4,5-триметоксикоричной и п-кумаровой кислот, несмотря на их низкую токсичность, свидетельствует о сложности оценки этих соединений для возможного терапевтического применения.

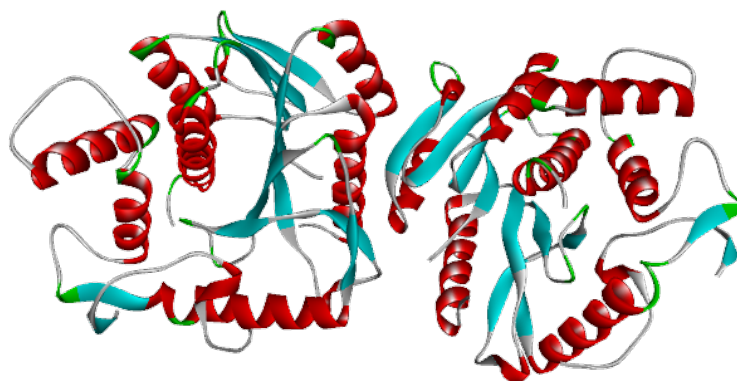


Рисунок 1 — Трёхмерная структура целевого фермента метилтрансферазы VP39 (PDB ID: 8B07).

Таблица 1 — Фитохимическое исследование метанольного экстракта *M. pulegium* методом ВЭЖХ

Время удерживания (мин)	$\lambda$ max (нм)	Соединения	%
22,383	325/284	Кофейная кислота	1,628
23,136	223/283	Феруловая кислота	5,470
25,606	283	Ванилиновая кислота	2,764
25,862	223/320	Синапиновая кислота	1,828
27,407	345/265/312	Хлорогеновая кислота	2,599
28,802	331	Кверцетин	1,622
29,505	223	—	1,093
30,539	223/326/313	Розмариновая кислота	11,300
33,675	221/344	3,4,5-метоксикоричная кислота	1,344
34,315	261/343/353	Рутин	2,800
35,272	303/223/282/256/353	п-кумаровая кислота	4,010
36,837	342/291	Лютеолин	5,967
37,815	226/302	Апигенин	2,468

Таблица 2 — Прогноз взаимодействия отдельных растительных соединений с лекарственными препаратами с помощью SwissADME

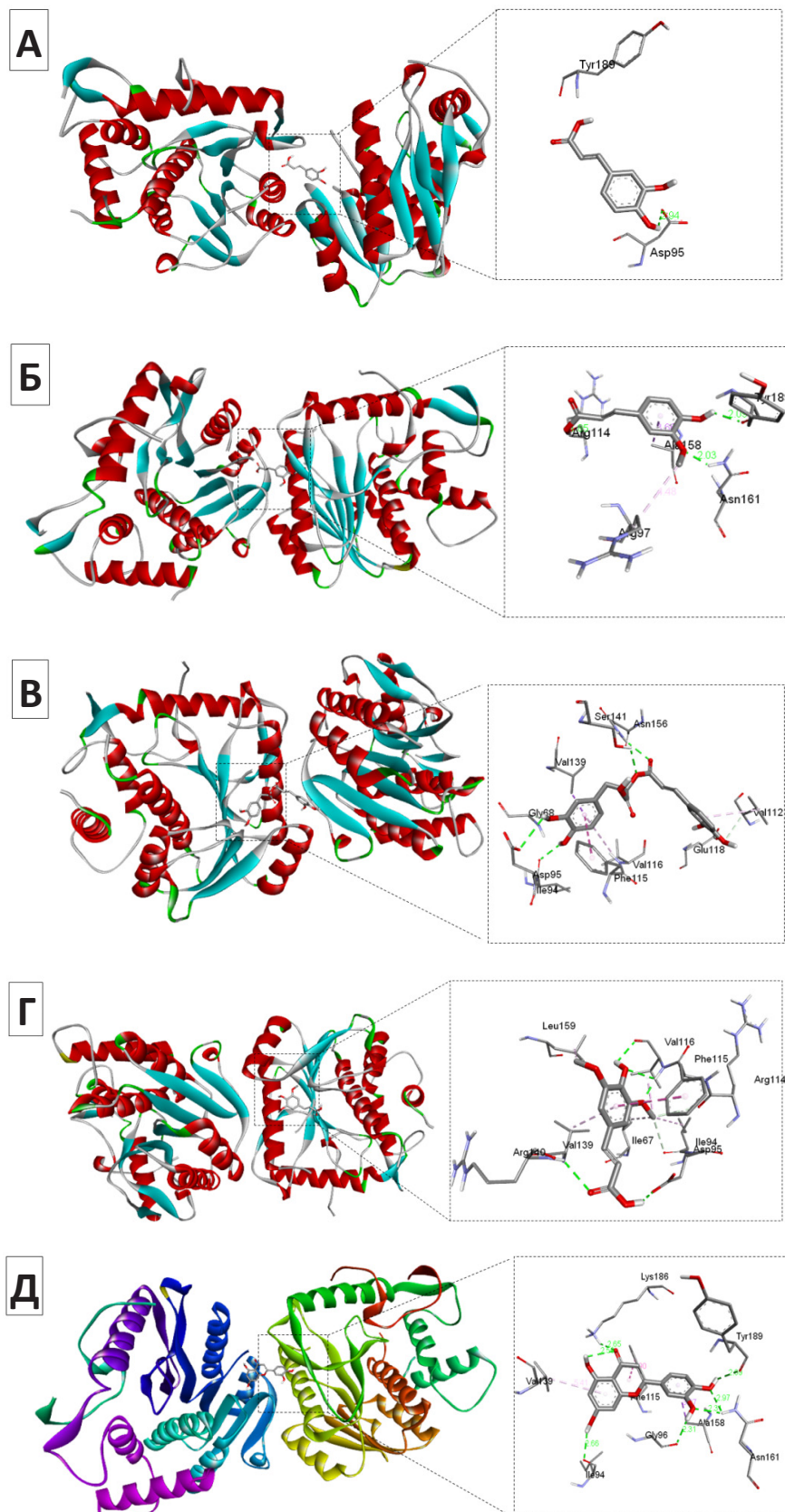
Лиганды	Правило пяти Lipinski	Ghose фильтр
Кофейная кислота	Да; 0 нарушений	Да
Феруловая кислота	Да; 0 нарушений	Да
Ванилиновая кислота	Да; 0 нарушений	Да
Синапиновая кислота	Да; 0 нарушений	Да
Хлорогеновая кислота	Да; 1 нарушение: NH or OH>5	Нет; 1 нарушение: WLogP<-0.4
Кверцетин	Да; 0 нарушений	Да
Розмариновая кислота	Да; 0 нарушений	Да
3,4,5-метоксикоричная кислота	Да; 0 нарушений	Да
Рутин	Нет; 3 нарушения: MW>500, N or O>10, NH or OH>5	Нет; 4 нарушения: MW>480, WLogP<-0.4, MR>130, #атомов>70
п-кумаровая кислота	Да; 0 нарушений	Да
Лютеолин	Да; 0 нарушений	Да
Апигенин	Да; 0 нарушений	Да

Примечание: MW — молекулярная масса; MR — молярная рефракция; NH или OH — количество доноров водородных связей; WLogP — Коэффициент Вильдмана–Криппена.

Таблица 3 — Результаты прогнозирования риска токсичности и LD<sub>50</sub>, полученные с помощью OSIRIS property explorer и ProTox 3.0

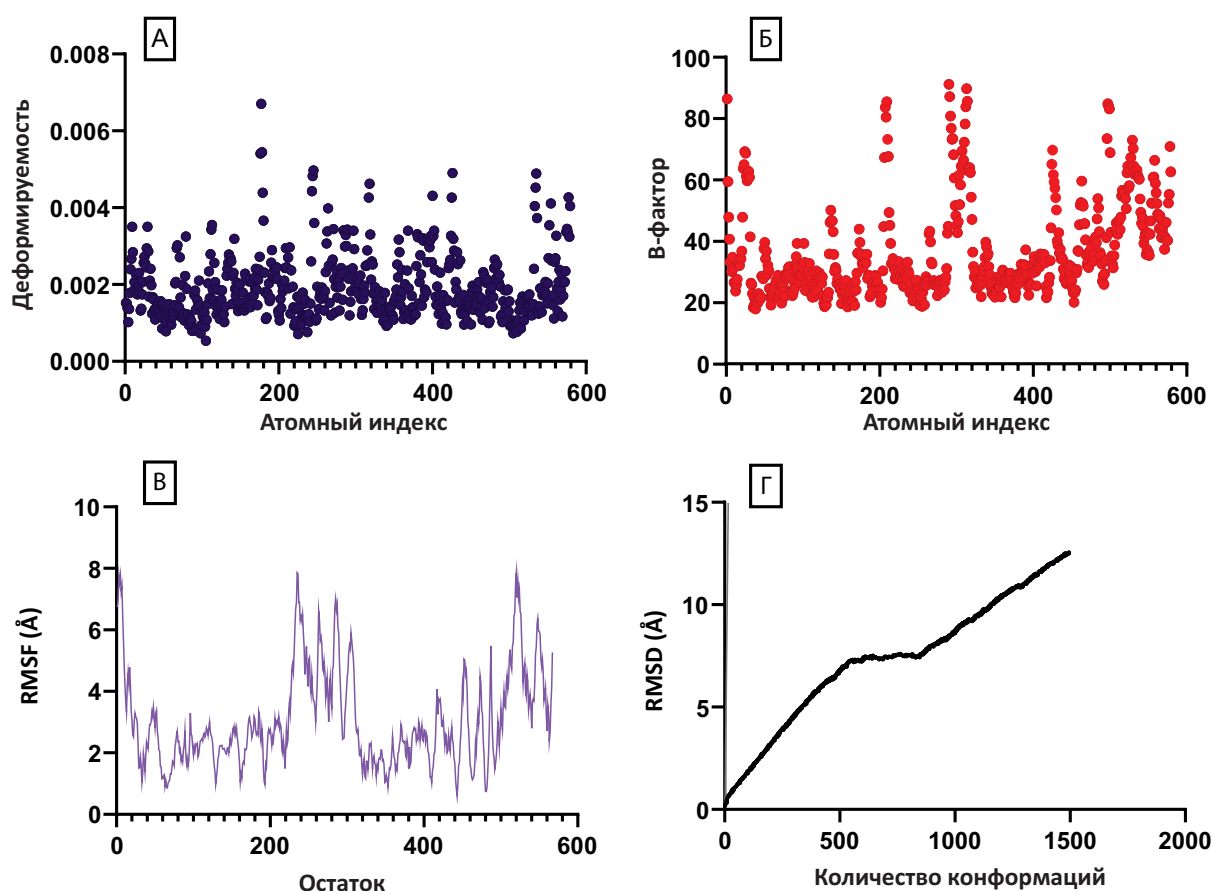
Лиганд	MUT	TUM	IRR	RE	LD <sub>50</sub> (мг/кг)
Кофейная кислота	зелёный	зелёный	зелёный	зелёный	2980
Феруловая кислота	зелёный	зелёный	зелёный	зелёный	1772
Ванилиновая кислота	красный	зелёный	зелёный	зелёный	2000
Синапиновая кислота	зелёный	зелёный	зелёный	зелёный	1772
Хлорогеновая кислота	зелёный	зелёный	зелёный	зелёный	5000
Кверцетин	красный	красный	зелёный	зелёный	159
Розмариновая кислота	зелёный	зелёный	зелёный	зелёный	5000
3,4,5-метоксикоричная кислота	зелёный	зелёный	зелёный	красный	300
Рутин	зелёный	зелёный	зелёный	зелёный	5000
п-кумаровая кислота	зелёный	зелёный	зелёный	красный	2850
Лютеолин	зелёный	зелёный	зелёный	зелёный	2000
Апигенин	красный	зелёный	зелёный	зелёный	1000

Примечание: MUT — мутагенный эффект; TUM — онкогенный эффект; IRR — раздражающее действие; RE — репродукционный эффект; LD<sub>50</sub> — полумлетальная доза.



**Рисунок 2 — Разновидности петель и активные сайты связывания в комплексах метилтрансфераза VP39–лиганд.**

Примечание: виды пель (слева) и сведения о сайте связывания (в левой рамке) отражают взаимодействие фермента с лигандом (в правой рамке). А — комплекс ферментов с кофейной кислотой; Б — комплекс ферментов с феруловой кислотой; В — комплекс ферментов с синапиновой кислотой; Г — комплекс ферментов с розмариновой кислотой; Д — комплекс ферментов с лутеолоином.



**Рисунок 3 — Молекулярно-динамический анализ метилтрансферазы VP39.**

Примечание: А — график деформируемости; Б — В-факторный анализ; В — профиль RMSF; Г — траектория RMSD.

**Таблица 4 — Энергии связывания идентифицированных молекул и их молекулярные взаимодействия с активным центром белка-мишени**

Лиганд	PubChem ID	Химическая формула	Молекулярная масса (g/mol)	Расчетная свободная энергия связывания (ккал/моль)	Взаимодействия с остатками
Кофейная кислота	689043	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	180,16	-6,5	Ala A:158, Tyr A:189
Феруловая кислота	445858	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	194,18	-6,6	Arg B:97, Arg A:114, Asn A:161, Tyr A:189, Ala A:158
Синапиновая кислота	637775	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	224,21	-6,4	Ile A:67, Ile A:94, Asp A:95, Arg A:114, Phe A:115, Val A:116, Val A:139, Arg A:140, Leu A:159
Розмариновая кислота	5281792	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>8</sub>	360,31	-8,7	Gly A:68, Ile A:94, Asp A:95, Val B:112, Phe A:115, Val A:141, Asn A:156
Лютеолин	5280445	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	286,24	-9,3	Ile B:94, Gly B:96, Phe B:115, Val B:139, Ala A:158, Lys A:186, Tyr A:189

#### Результаты молекулярного докинга

В таблице 4 представлены результаты молекулярного докинга, отражающие энергии связи различных активных соединений. Полученные данные показывают, что лютеолин и розмариновая кислота обладают наибольшим сродством к связыванию с целевым ферментом, с энергиями связывания, равными -9,3 и -8,7 ккал/моль соответственно. Анализ молекулярных взаимодействий показывает,

что лютеолин образует водородные связи с такими остатками, как Ile 94, Gly 96 и Phe 115, и взаимодействует с Val 139, Ala 158, Lys 186 и Tyr 189 посредством дополнительных гидрофобных взаимодействий. Розмариновая кислота взаимодействует с Gly 68, Ile 94, Asp 95, Val 112, Phe 115, Val 141 и Asn 156 как посредством водородных связей, так и гидрофобных взаимодействий. Затем следуют феруловая (-6,6 ккал/моль) и кофейная кислоты

(–6,5 ккал/моль), которые также демонстрируют сильное взаимодействие с остатками, такими как Arg 97, Arg 114, Asn 161, Ala 158 и Tyr 189 для феруловой кислоты и Ala 158 и Tyr 189 для кофейной кислоты. Эти результаты согласуются с другими исследованиями, в которых подчёркивается противовирусный потенциал фенольных соединений, которые нарушают активность вирусных ферментов или внедряются непосредственно в процесс репликации вируса [23, 24]. Рисунок 2, созданный с использованием визуализатора BIOVIA, наглядно представляет связь этих лигандов в активной зоне сайта фермента, включая ленточный вид, который иллюстрирует область связывания и визуализацию взаимодействий между лигандами и аминокислотными остатками фермента.

### Результаты молекулярной динамики

Результаты MD-моделирования позволили проанализировать динамику и стабильность комплекса белок-лиганд, что отражено на соответствующих рисунках. График деформируемости (Рис. 3А) и анализ В-фактора (Рис. 3Б) позволяют выделить области различной гибкости в структуре белка. Области с низкой деформируемостью и В-фактором (индексы 1–10, 35–60, 120–140) указывают на стабильные области, имеющие решающее значение для связывания лиганда, в то время как пики с высокой деформируемостью и В-фактором (индексы 7–10, 29–30, 67–79, 243–246) указывают на гибкие области, которые могут влиять на стабильность связи. Сильные лиганды, такие как лютеолин и розмариновая кислота, взаимодействуют с умеренно гибкими участками, усиливая стабильные связи, в то время как лиганды со слабыми связями, такие как феруловая и кофейная кислоты, связываются с более стабильными, но менее динамичными участками. Анализ RMSF (Рис. 3В) показывает, что различные участки белка проявляют различную степень гибкости. Начальные и конечные остатки проявляют высокую

гибкость, вероятно, соответствуя петлям или концам, в то время как область ядра (остатки 31–80) остаётся стабильной, что указывает на структурированное ядро. Центральные и концевые гибкие фрагменты указывают на области, участвующие в связывании лиганда или конформационных изменениях. Наконец, график RMSD (Рис. 3Г) демонстрирует общую структурную стабильность комплекса, при этом начальные колебания стабилизируются на уровне около 3,91 Å после 5000 пс, что указывает на то, что система достигла равновесия. Такая постоянная стабильность на протяжении всего моделирования позволяет предположить, что белок сохранял конформацию без каких-либо серьёзных структурных нарушений, что подчёркивает его надёжность.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования успешно идентифицированы и охарактеризованы биологически активные соединения *M. pulegium*, обладающие потенциальным ингибирующим действием на митилтрансферазу VP39 вируса оспы обезьян. Сочетание методов ВЭЖХ, оценки подобия с лекарственными препаратами и рисков токсичности позволили получить полное представление о пригодности исследуемых соединений в качестве потенциальных противовирусных препаратов. Молекулярный докинг показал, что лютеолин и розмариновая кислота демонстрируют наивысшее сродство к связыванию и благоприятные взаимодействия с VP39, в то время как моделирование молекулярной динамики подтвердило их стабильное связывание. Эти данные свидетельствуют о том, что соединения *M. pulegium*, в частности лютеолин и розмариновая кислота, являются перспективными ингибиторами VP39 и потенциальными кандидатами для дальнейшей разработки противовирусных препаратов. Будущие исследования должны быть направлены на подтверждение этих результатов в биологических моделях и изучение их терапевтического потенциала *in vivo*.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Фарук Буду — определение концепции, проведение исследования, формальный анализ, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Амаль Белакредар — определение концепции, проведение исследования, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Taku A.K., Bhat M.A., Dutta T., Chhabra R. Viral diseases transmissible from non-human primates to man // Indian J Virol. – 2007. – Vol. 18, No. 2. – P. 47–56.
2. Adalja A., Inglesby T. A novel international monkeypox outbreak // Ann Intern Med. – 2022. – Vol. 175, No. 10. – P. 1490–1492. DOI: 10.7326/M22-1581
3. Ligon B.L. Monkeypox: a review of the history and emergence in the Western hemisphere // Semin Pediatr

- Infect Dis. – 2004. – Vol. 15, No. 4. – P. 280–287. DOI: 10.1053/j.spid.2004.09.001
4. Beer E.M., Rao V.B. A systematic review of the epidemiology of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy // PLoS Negl Trop Dis. – 2019. – Vol. 13, No. 10. – P. e0007791. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007791
  5. Li D., Wilkins K., McCollum A.M., Osadebe L., Kabamba J., Nguete B., Likafi T., Balilo M.P., Lushima R.S., Malekani J., Damon I.K., Vickery M.C.L., Pukuta E., Nkawa F., Karhemere S., Tamfum J.M., Okitolonda E.W., Li Y., Reynolds M.G. Evaluation of the GeneXpert for human monkeypox diagnosis // Am J Trop Med Hyg. – 2017. – Vol. 96, No. 2. – P. 405–410. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0567
  6. Delaune D., Iseini F. Drug development against smallpox: present and future // Antimicrob Agents Chemother. – 2020. – Vol. 64, No. 4. – P. e01683-19. DOI: 10.1128/AAC.01683-19
  7. Keckler M.S., Reynolds M.G., Damon I.K., Karem K.L. The effects of post-exposure smallpox vaccination on clinical disease presentation: addressing the data gaps between historical epidemiology and modern surrogate model data // Vaccine. – 2013. – Vol. 31, No. 45. – P. 5192–5201. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.08.039
  8. Yadav R., Chaudhary A.A., Srivastava U., Gupta S., Rustagi S., Rudayni H.A., Kashyap V.K., Kumar S. Mpox 2022 to 2025 Update: A Comprehensive Review on Its Complications, Transmission, Diagnosis, and Treatment // Viruses. – 2025. – Vol. 17, No. 6. – P. 753. DOI: 10.3390/v17060753
  9. Li Q., Cheng T., Wang Y., Bryant S.H. PubChem as a public resource for drug discovery // Drug Discov Today. – 2010. – Vol. 15, No. 23–24. – P. 1052–1057. DOI: 10.1016/j.drudis.2010.10.003
  10. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // Adv Drug Deliv Rev. – 2001. – Vol. 46, No. 1-3. – P. 3–26. DOI: 10.1016/S0169-409X(00)00129-0
  11. Ghose A.K., Viswanadhan V.N., Wendoloski J.J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases // J Comb Chem. – 1999. – Vol. 1, No. 1. – P. 55–68. DOI: 10.1021/cc9800071
  12. Chandra S., Chatterjee P., Dey P., Bhattacharya S. Evaluation of in vitro anti-inflammatory activity of coffee against the denaturation of protein // Asian Pac J Trop Biomed. – 2012. – Vol. 2 (1 Suppl). – P. S178–S180. DOI: 10.1016/S2221-1691(12)60154-3
  13. Azad I., Nasibullah M., Khan T., Hassan F., Akhter Y. Exploring the novel heterocyclic derivatives as lead molecules for design and development of potent anticancer agents // J Mol Graph Model. – 2018. – Vol. 81. – P. 211–228. DOI: 10.1016/j.jmgm.2018.02.013
  14. Banerjee P., Kemmler E., Dunkel M., Preissner R. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals // Nucleic Acids Res. – 2024. – Vol. 52, No. W1. – P. W513–W520. DOI: 10.1093/nar/gkae303
  15. Silhan J., Klima M., Otava T., Skvara P., Chalupska D., Chalupsky K., Kozic J., Nencka R., Boura E. Discovery and structural characterization of monkeypox virus methyltransferase VP39 inhibitors reveal similarities to SARS-CoV-2 nsp14 methyltransferase // Nat Commun. – 2023. – Vol. 14, No. 1. – P. 2259. DOI: 10.1038/s41467-023-38019-1
  16. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading // J Comput Chem. – 2010. – Vol. 31, No. 2. – P. 455–461. DOI: 10.1002/jcc.21334
  17. Saldaño T.E., Freixas V.M., Tosatto S.C.E., Parisi G., Fernandez-Alberti S. Exploring Conformational Space with Thermal Fluctuations Obtained by Normal-Mode Analysis // J Chem Inf Model. – 2020. – Vol. 60, No. 6. – P. 3068–3080. DOI: 10.1021/acs.jcim.9b01136
  18. Krüger D.M., Ahmed A., Gohlke H. NMSim web server: integrated approach for normal mode-based geometric simulations of biologically relevant conformational transitions in proteins // Nucleic Acids Res. – 2012. – Vol. 40, Web Server issue. – P. W310–W316. DOI: 10.1093/nar/gks478
  19. Alharbi N.K., Naghmouchi S., Al-Zaban M. Evaluation of Antimicrobial Potential and Comparison of HPLC Composition, Secondary Metabolites Count, and Antioxidant Activity of *Mentha rotundifolia* and *Mentha pulegium* Extracts // Evid Based Complement Alternat Med. – 2021. – Vol. 2021. – P. 9081536. DOI: 10.1155/2021/9081536. Erratum in: Evid Based Complement Alternat Med. – 2022. – Vol. 2022. – P. 9767418. DOI: 10.1155/2022/9767418
  20. Al-Rajhi A.M.H., Qanash H., Almuhayawi M.S., Al Jaouni S.K., Bakri M.M., Ganash M., Salama H.M., Selim S., Abdelghany T.M. Molecular Interaction Studies and Phytochemical Characterization of *Mentha pulegium* L. Constituents with Multiple Biological Utilities as Antioxidant, Antimicrobial, Anticancer and Anti-Hemolytic Agents // Molecules. – 2022. – Vol. 27, No. 15. – P. 4824. DOI: 10.3390/molecules27154824
  21. Khan M.A., Gupta K.K., Singh S.K. A Review on Pharmacokinetics Properties of Antiretroviral Drugs to Treat HIV-1 Infections // Curr Comput Aided Drug Des. – 2021. – Vol. 17, No. 7. – P. 850–864. DOI: 10.2174/1573409916666201006143007
  22. Tiwari R., Siddiqui M.H., Mahmood T., Farooqui A., Bagga P., Ahsan F., Shamim A. An exploratory analysis on the toxicity and safety profile of polyherbal combination of curcumin, quercetin and rutin // Clin Phytosci. – 2020. – Vol. 6. – P. 82. DOI: 10.1186/s40816-020-00206-8
  23. Cunningham P., Patton E., VanderVeen B.N., Unger C., Aladhani A., Enos R.T., Madero S., Chatzistamou I., Fan D., Murphy E.A., Velázquez KT. Sub-chronic oral toxicity screening of quercetin in mice // BMC Complement Med Ther. – 2022. – Vol. 22, No. 1. – P. 279. DOI: 10.1186/s12906-022-03758-z
  24. Montenegro-Landívar M.F., Tapia-Quirós P., Vecino X., Reig M., Valderrama C., Granados M., Cortina J.L., Saurina J. Polyphenols and their potential role to fight viral diseases: An overview // Sci Total Environ. – 2021. – Vol. 801. – P. 149719. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.149719
  25. Hassan S.T.S., Šudomová M., Mazurakova A., Kubatka P. Insights into Antiviral Properties and Molecular Mechanisms of Non-Flavonoid Polyphenols against Human Herpesviruses // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23, No. 22. – P. 13891. DOI: 10.3390/ijms232213891

#### АВТОРЫ

**Фарук Буду** — доктор философии, кафедра прикладной молекулярной генетики, факультет естественных и биологических наук, Университет науки и технологий Орана (Алжир). ORCID ID: 0000-0002-6008-3325. E-mail: farouk.boudou@univ-usto.dz

**Амаль Белакредар** — доктор биотехнологии, доцент кафедры биотехнологии факультета естественных наук и жизни, Университет Мостаганема (Алжир). ORCID ID: 0000-0003-0997-690X. E-mail: belakredar-amel@hotmail.fr

УДК 54.057; 615.074



## Психотропная активность *N*-арилпроизводных (адамантан-1-ил)метиламина

Н.С. Болохов<sup>1</sup>, А.А. Похлебин<sup>1</sup>, Е.Н. Савельев<sup>2</sup>, Е.А. Алыкова<sup>2</sup>, А.В. Мурашкина<sup>3</sup>,  
А.Д. Аверин<sup>3</sup>, И.Н. Тюренков<sup>1,4</sup>, И.А. Новаков<sup>2</sup>, И.П. Белецкая<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный технический университет»,

Россия, 400005, г. Волгоград, пр-кт Ленина, д. 28

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,

Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, ГСП-1

<sup>4</sup> 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

E-mail: nikita.bolokhov@volgmed.ru

Получена 15.12.2025

После рецензирования 15.04.2026

Принята к печати 05.06.2026

**Цель.** Исследовать психотропную активность ряда *N*-арилпроизводных (адамантан-1-ил)метиламина и выделить соединение с анксиолитическим и антифобическим действием, лишённого миорелаксирующего действия, не нарушающего когнитивную функцию.

**Материалы и методы.** Для синтеза целевых соединений использовали (адамантан-1-ил)метиламин, арилбромиды, комплексы нульвалентного палладия, выделение продуктов осуществляли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Эксперименты выполнены на мышах и взрослых крысах-самцах Wistar (возраст 12 месяцев). Психотропный профиль соединений оценивали по результатам батареи тестов: «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Распознавание нового объекта» и «Тест экстраполяционного избавления». Анксиолитическую активность дополнительно изучали в тесте конфликтной ситуации по Vogel. Оценку возможного миорелаксирующего действия и влияния на координацию движений проводили с помощью тестов «Ротарод» и «Удержание на горизонтальном канатике».

**Результаты.** Синтезирован ряд *N*-арилзамещённых (адамантан-1-ил)метиламинов в условиях аминирования по Бухвальду–Хартвигу. В ходе оптимизации параметров реакции выявлено, что стандартная каталитическая система Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP в присутствии 1-бром-4-фторбензола характеризуется низкой эффективностью (выход <45%). Установлено, что применение донорного фосфинового лиганда DavePhos способствует преодолению стерических и электронных затруднений и обеспечивает выход продукта на уровне 74%. В экспериментах на мышах соединение XF (3 мг/кг) проявляло значимую анксиолитическую и антифобическую активность в тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт». По влиянию на декларативную память соединение XF, наряду с XCl и XCN, продемонстрировало ноотропный эффект, сопоставимый с препаратом сравнения фенотропилом. Во второй серии экспериментов на взрослых крысах линии Wistar (12 месяцев) анксиолитическое действие XF подтверждено в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт» и конфликтной ситуации по Vogel. Установлено,

**Для цитирования:** Н.С. Болохов, А.А. Похлебин, Е.Н. Савельев, Е.А. Алыкова, А.В. Мурашкина, А.Д. Аверин, И.Н. Тюренков, И.А. Новаков, И.П. Белецкая. Психотропная активность *N*-арилпроизводных (адамантан-1-ил)метиламина. *Фармация и фармакология*. 2026;14(3):307-322. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-3-307-322

© Н.С. Болохов, А.А. Похлебин, Е.Н. Савельев, Е.А. Алыкова, А.В. Мурашкина, А.Д. Аверин,  
И.Н. Тюренков, И.А. Новаков, И.П. Белецкая, 2026

**For citation:** N.S. Bolokhov, A.A. Pokhlebin, E.N. Savel'ev, E.A. Alykova, A.V. Murashkina, A.D. Averin, I.N. Tyurenkov, I.A. Novakov, I.P. Beletskaia. Psychotropic activity of *N*-Aryl derivatives of (adamantan-1-yl)methylamine. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(3):307-322. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-3-307-322

что, в отличие от диазепама, соединение XF не вызывает миорелаксирующего эффекта и не нарушает координацию движений (тесты «Ротарод» и «горизонтальный канатик»), при этом сохраняя когнитивные функции.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют считать перспективным поиск в ряду *N*-арилпроизводных (адамantan-1-ил)метиламина веществ для углубленного исследования психотропных свойств. Введение атома фтора в арильный фрагмент рассматривается как стратегический инструмент для расширения спектра фармакологического действия потенциальных нейропротекторов.

**Ключевые слова:** *N*-арил-(адамantan-1-ил)метиламин; палладий; катализ; психотропное действие; анксиолитическое действие; антифобическое действие; когнитивные функции; координация движений

**Список сокращений:** ОП — тест «Открытое поле», ПКЛ — тест «Приподнятый крестообразный лабиринт», РНО — тест «Распознавание нового объекта», ТЭИ — тест экстраполяционного избавления, ДМСО — диметилсульфоксид, ДМФА — *N,N*-диметилформамид.

## Psychotropic activity of *N*-Aryl derivatives of (adamantan-1-yl)methylamine

N.S. Bolokhov<sup>1</sup>, A.A. Pokhlebin<sup>1</sup>, E.N. Savel'ev<sup>2</sup>, E.A. Alykova<sup>2</sup>, A.V. Murashkina<sup>3</sup>,  
A.D. Averin<sup>3</sup>, I.N. Tyurenkov<sup>1,4</sup>, I.A. Novakov<sup>2</sup>, I.P. Beletskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University,  
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

<sup>2</sup> Volgograd State Technical University,  
28 Lenin Ave., Volgograd, Russia, 400005

<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University,  
1 Leninskie Gory, Bldg. 3, GSP-1, Moscow, Russia, 119991

<sup>4</sup> Scientific Center for Innovative Drug (Volgograd State Technical University),  
39 Novorossiyskaya Str., Volgograd, Russia, 400087

E-mail: nikita.bolokhov@volgmed.ru

Received 15 Dec 2025

After peer review 15 April 2026

Accepted 05 June 2026

**The aim.** To investigate the psychotropic activity of a series of *N*-aryl derivatives of (adamantan-1-yl)methylamine and to identify a compound with anxiolytic and anti-phobic effects, devoid of myorelaxant action and not impairing cognitive function.

**Materials and methods.** For the synthesis of target compounds, (adamantan-1-yl)methylamine, aryl bromides, and zero-valent palladium complexes were used. Product isolation was carried out using column chromatography on silica gel. Experiments were conducted on mice and adult male Wistar rats (12 months old). The psychotropic activity was assessed based on the results of a number of tests: "Open Field," "Elevated Plus Maze," "Novel Object Recognition", and "Extrapolation Escape Task". Anxiolytic activity was further studied in the Vogel conflict test. The assessment of possible myorelaxant effects and impact on motor coordination was performed using the "Rotarod" and "Horizontal-Bar" tests.

**Results.** A series of *N*-aryl-substituted (adamantan-1-yl)methylamines were synthesized under Buchwald–Hartwig amination conditions. During the optimization of reaction parameters, it was found that the standard catalytic system Pd(dba)<sub>2</sub> / BINAP in the presence of 1-bromo-4-fluorobenzene exhibited low efficiency (yield < 45 %). It was established that the use of the phosphine ligand DavePhos facilitates overcoming steric and electronic hindrances and provides a product yield of 74 %. In experiments on mice, compound XF (3 mg/kg) demonstrated significant anxiolytic and anti-phobic activity in the "Open Field" and "Elevated Plus Maze" tests. Regarding the effect on declarative memory, compound XF, along with XCl and XCN, showed a nootropic effect comparable to the reference drug phenotropil. In a second series of experiments on adult Wistar rats (12 months old), the anxiolytic effect of XF was confirmed in the "Open Field", "Elevated Plus Maze", and Vogel conflict tests. It was found that, unlike diazepam, compound XF does not cause a myorelaxant effect and does not impair motor coordination (Rotarod and Horizontal-Bar tests), while preserving cognitive functions.

**Conclusion.** The obtained results demonstrate that searching within the series of *N*-aryl derivatives of (adamantan-1-yl)methylamine for substances for in-depth investigation of psychotropic properties is promising. The introduction of a fluorine atom into the aryl fragment is considered a strategic tool for expanding the spectrum of pharmacological action of potential neuroprotectors.

**Keywords:** *N*-aryl-(adamantan-1-yl)methylamine; palladium; catalysis; psychotropic effect; anxiolytic effect; anti-phobic effect; cognitive functions; motor coordination

**Abbreviations:** OF — Open Field test; EPM — Elevated Plus Maze test; NOR — Novel Object Recognition test; EET — Extrapolation Escape Task; DMSO — dimethyl sulfoxide; DMF — *N,N*-dimethylformamide.

## ВВЕДЕНИЕ

Тревожные и депрессивные расстройства представляют собой одну из наиболее острых проблем современного здравоохранения. Согласно глобальным эпидемиологическим данным, тревожные расстройства занимают первое место среди всех психических заболеваний по распространённости в популяции [1–3]. Депрессивные расстройства, в свою очередь, диагностируются у 280 млн человек и являются ведущей причиной инвалидизации среди лиц трудоспособного возраста [4]. Рост их распространённости, усугублённый последствиями пандемии COVID-19 и социально-экономической нестабильностью, требует постоянного расширения арсенала эффективных и безопасных фармакологических средств для коррекции тревожно-депрессивных состояний. [2, 5]. Ключевым недостатком многих классических анксиолитиков (например, производных 1,4-бензодиазепина) является их негативное влияние на когнитивные функции, включая ухудшение памяти, внимания и скорости психомоторных реакций, а также высокий риск лекарственной зависимости [6, 7]. Поэтому поиск новых химических соединений, обладающих выраженной анксиолитической и/или антидепрессивной активностью и лишённых побочного действия на когнитивные функции, является актуальной задачей.

Соединения, содержащие структурный фрагмент адамантана, получили широкое распространение, в первую очередь, за счет их разнообразной биологической активности, связанной с уникальными липофильными свойствами адамантанового каркаса и практически безграничными возможностями его модификации [8]. Среди многочисленных соединений адамантана, проявляющих активность, важнейшее место занимают его аминокислотные производные. Достаточно отметить, что из семи лекарственных препаратов, в настоящее время зарегистрированных на рынке и включающих в свой состав фрагмент адамантана, четыре представляют собой производные адамантан-1-амина, а два — (1-адамантил) метиламина:  $\alpha$ -метил-1-адамантилметиламин, обладающий противогриппозной активностью и саксаглиптин, характеризующийся высокой гипогликемической активностью. Вещества, в которых в том или ином виде присутствует структурная единица (1-адамантил)метиламина, в зависимости от их строения и наличия других функциональных групп и фармакофорных фрагментов, могут обладать разнообразной биологической активностью. В рамках разработки более эффективных препаратов против вируса гриппа создано несколько структур, объединяющих данный структурный мотив с алициклами различного размера — от циклопропана до

циклопентана [9] или с пирролидиновым фрагментом [10]. Так, например, 2-(1-адамантил)пиперидины действуют против вируса ВИЧ-1 [11, 12], адамантанзамещённые тиазилидиноны работают как ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ [13, 14], а модифицированный адамантаном дез-(*N*-метил-*D*-Leu)аглюкон эремомицина улучшает действие анти-ВИЧ-препаратов [15].

Отмечается [16], что 7-хлорхинолиновое производное (1-адамантил)метиламина, аналог хлорохина, эффективно против малярии [16]. Имеются также данные по влиянию производных адамантана на нервную систему. Например, в работе [17] продемонстрирована эффективность в блокаде рекомбинантных АМПА рецепторов, вырабатываемых в ооцитах *Xenopus laevis*. Разработан адамантановый аналог габапентина [18, 19] — препарата для лечения неврологических расстройств, получены антагонисты P2X<sub>7</sub> рецептора на основе данного структурного мотива [20–23]. Фрагмент (1-адамантил)метиламина показал перспективность и при введении его в природные антибиотики. Так, адамантилированный аналог грамицидина С перспективен как антибиотик: он проникает в бактериальные клетки, но не повреждает клетки млекопитающих [24]. Таким образом, синтез новых производных (1-адамантил) метиламина и исследование их фармакологической активности является актуальной задачей.

**ЦЕЛЬ.** Исследовать психотропную активность ряда *N*-арилпроизводных (адамантан-1-ил) метиламина и выделить соединение с анксиолитическим и антифобическим действием, лишённое миорелаксирующего действия и не нарушающее когнитивную функцию.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Животные

Исследование выполнено на белых беспородных крысах-самцах возрастом 13 мес. и массой 350–400 г., полученных из вивария Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии и профпатологии (Россия, Волгоградская область, г. Волгоград).

Условия содержания лабораторных животных соответствовали всем требованиям лабораторной практики при проведении доклинических исследований в Российской Федерации.

После 2-недельного карантина лабораторные животные содержались в условиях вивария НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России при свободном доступе к пище. Животные содержались в пластиковых клетках (545×395×200 мм, Тип: Т/4В, ООО «МЭСТ», г. Москва). В качестве подстилки использовались мягкие древесные стружки. Световой режим составлял 12 часов света и 12 часов темноты (автоматическое отключение

света всегда в 20:00 и включение в 08:00). Режим воздухообмена обеспечивал смену воздуха 14–15 объемов помещения в час. В качестве приемлемых границ параметров микроклимата в комнатах содержания животных использовались границы, определенные руководством The Guide for Care and Use of Laboratory Animals (National Academy Press, Washington D.C., 2010). Температура 20–22°C, влажность 40–60%.

### Дизайн исследования

#### Выполнено 2 серии экспериментов:

1. В *серии 1* проведено скрининговое исследование спектра психотропного действия на мышцах с использованием набора психотропных тестов: поиск активности в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Распознавание нового объекта» и «Удержание тела на горизонтальном веревочном канатике».

2. В *серии 2* выполнено расширенное исследование на крысах наиболее активных соединений (по данным серий 1) психотропной активности в тесте «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Распознавание нового объекта», «Тест экстраполяционного избавления», «Наказуемое взятие воды по Vogel», «Удержание тела на горизонтальном веревочном канатике», «Ротарод». В группах контроля, диазепам и фенотропила по 6 животных, а в группах, которым вводили исследуемые соединения по 3 животных. Это соответствует принципу сокращения (Reduction) в биоэтике (3R): для скрининга новых соединений достаточно 3 животных на группу, а для контроля и эталонных препаратов — 6 для надёжной статистики.

Тест «Открытое поле» (ОП) позволяет оценить выраженность отдельных поведенческих элементов, отражающих психоэмоциональное состояние, двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность.

После помещения тестируемого животного в центр установки в течение 3 минут регистрируются следующие параметры:

- количество пересечённых квадратов трактуется как спонтанная двигательная активность;
- количество пересечённых секторов по центру (большее число соответствует меньшей тревожности);
- суммарное количество стоек и обследованных отверстий-норок — трактуется как ориентировочно-исследовательское поведение;
- число дефекаций и уринаций (большее число трактуется как вегетативные корреляты тревожности).

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) используется для изучения поведения грызунов в условиях переменной стрессогенности

(при свободном выборе комфортных условий), позволяет оценить уровень тревожности и страха животного и используется для скрининговой оценки анксиолитической и антифобической активности исследуемых соединений.

Тестируемое животное помещается на центральную площадку ПКЛ головой к открытому рукаву и в течение 3 минут с использованием двух секундомеров и шаблона для записи регистрируются следующие параметры:

- латентный период выхода с центральной площадки в какой-либо рукав;
- количество заходов и время пребывания в открытых рукавах (ОР) — потенциально стрессогенную зону установки;
- частота заходов и время пребывания животных в закрытых рукавах (ЗР), потенциально комфортной зоне установки;
- число пересечений центральной зоны установки (при заходе в открытый и закрытый рукав), трактуется как показатель двигательной активности;
- время выхода с центральной площадки как показатель скорости принятия решения, помимо этого центральная зона ПКЛ также является освещённым открытым пространством, и время нахождения в ней может суммироваться со временем пребывания в открытых рукавах.

Поведенческие акты в тесте ПКЛ регистрировали в течение 180 сек.

Тест «Распознавание нового объекта» позволяет оценить кратковременную декларативную память. Состоит из двух сессий: ознакомление с объектами и воспроизведение. В сессии обучения в домашнюю клетку без верхней сетки помещают два одинаковых предмета на расстоянии в 10 см друг от друга и 10 см от каждой из стенок ящика, и животное исследует ящик и предметы, в нем находящиеся, в течение 3 мин. При этом регистрируется время, проведенное на исследование каждого предмета. После изучения представленных объектов животные помещаются в ту же домашнюю клетку. В сессии воспроизведения через 60 мин после обучения животных помещают в тот же ящик, но один из предметов заменяется новым. Предметы отличаются формой и цветом, но примерно одного размера. Затем животное свободно исследует предметы и ящик в течение 3 минут, регистрируется время, проведенное на исследование каждого предмета в отдельности. Для измерения когнитивной функции используется индекс дискриминации, рассчитываемый по формуле: (время исследования нового объекта — время исследования «старого» объекта)/(время исследования нового объекта+время исследования «старого» объекта)×100. После каждого теста ящик обрабатывается 70% спиртом.

**«Тест Экстраполяционного избавления» (ТЭИ)** позволяет получить данные о скорости решения экстраполяционного избавления. На этапе «обучения» животное помещается хвостом вниз во внутренний цилиндр и в течение 3 минут оно должно решить задачу: поднырнуть под край цилиндра, после чего оно извлекается из установки. При первом воспроизведении исключаются животные, которые не смогли в течение 3 мин решить «экстраполяционную задачу». Воспроизведение № 2» проводится через 24 ч после первоначально выполненного теста (после обучения). В тесте ТЭИ фиксируются показатель времени решения задачи — время, через которое животное подныривает под край цилиндра, (тем самым решая экстраполяционную задачу). Более короткое время, затраченное на решение задачи ТЭИ животных одной группы, получавших исследуемое вещество, по сравнению с животными контрольной группы, расценивается, как лучшее запоминание и выполнение стратегии избавления от аверсивной среды. Повышение времени подныривания (решения задачи), трактуется как амнезия (забывание) животным навыка активного избавления от аверсивной среды.

В тесте **«Наказуемое взятие воды по Vogel»** животные подвергались водной депривации на 48 ч без ограничений в корме. В экспериментальный день к поилке подключали электрод, крысу помещали в клетку на 3 мин и каждое взятие воды наказывалось подачей тока к поилке (1 мА). Фиксировали общее количество подходов животных к поилке за период наблюдения.

В тесте **«Удержание тела на горизонтальном веревочном канатике»** оценивается способность животного удерживаться на горизонтальном веревочном канате передними лапами, что отражает его мышечную силу. Для проведения теста нейлоновый веревочный канат диаметром 0,5 см располагается горизонтально на высоте 100 см от поддона клетки, заполненной на 5 см слоем стружки. Передние лапы животного помещают на канат и отпускают тело вниз. Фиксируется время удержания крысы на веревочном канате. Для каждой крысы проводят 3 повторные посадки, которые суммируют. Больше время удержания на канатике расценивается как повышение силы и работоспособности, отсутствие миорелаксирующего действия.

Тест **«Ротарод»** используется для оценки координации движения животных. В день обучения животные помещались на вращающийся стержень со скоростью 15 об/мин. На следующий день фиксировалось время нахождения животных на вращающемся стержне за 3 попытки с той же скоростью вращения.

Исследуемые вещества вводились внутрижелудочно в эквивалентных дозах 1/100 и 1/30 от молекулярной

массы, что составляло дозу у большинства 3 и 9 мг/кг (табл. 1). Препараты сравнения фенотропил и диазепам вводились в дозировке 30 и 1 мг/кг соответственно. Ранее выполненные исследования психотропной активности соединений близких по структуре к соединениям, включенных в данную работу, показали некоторые психотропные свойства при применении доз 1/10 1/30 от молекулярной массы. В низкой дозе 1/100 эффективность практически не проявлялась.

### Синтез

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали при 298 К на спектрометре «Bruker Avance-400» (рабочая частота 400 МГц, внутренний стандарт  $\text{Me}_4\text{Si}$ ). Масс-спектры MALDI-TOF положительных ионов получали на приборе Bruker Daltonics Autoflex II с использованием 1,8,9-тригидроксиантрацена в качестве матрицы и полиэтиленгликолей ПЭГ-200 и ПЭГ-300 в качестве внутренних стандартов. Препаративную колоночную хроматографию выполняли с использованием силикагеля марки «Merck» (40/60). Исходные коммерчески доступные соединения: 1-бром-4-хлорбензол, 1-бром-4-фторбензол, *p*-бромбензонитрил, *p*-броманизол, *p*-иоданизол, 4-иодбензотрифторид, *рац*-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (BINAP), 2-(дициклогексилфосфино)-2'-диметиламинобифенил (DavePhos), *рац*-1,1'-би(2-нафтол) (БИНОЛ), *трет*-бутилат натрия, карбонат цезия производства фирм SigmaAldrich и ABCR использовали без специальной очистки. Амин **1** получен по способу, описанному в [28].  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  синтезировали по методу, описанному в работе Т. Ukaі и соавт. [29]. ДМСО и ДМФА марки «хч» использовали без дополнительной очистки, диоксан абсолютировали перегонкой над натрием, дихлорметан и петролейный эфир для хроматографии использовали свежеперегнанными.

**N-(Адамантан-1-илметил)-4-хлоранилин (1).** Метод (а). В двугорлую колбу объемом 10 мл, снабженную обратным холодильником, магнитной мешалкой и заполненную аргоном, помещали 1-бром-4-хлорбензол (1,1 ммоль, 211 мг),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (1 мол%, 5,7 мг), BINAP (1,25 мол%, 7,8 мг), добавляли диоксан (5 мл), амин **1** (1 ммоль, 165 мг), *трет*-бутилат натрия (1,5 ммоль, 144 мг), и реакционную смесь кипятили в течение 6 ч. После окончания реакции реакционную смесь охлаждали, отделяли раствор от осадка фильтрованием, осадок промывали 5 мл дихлорметана, объединенные органические фракции упаривали в вакууме роторного испарителя, анализировали остаток с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ . Метод (б). Проводили аналогично методу (а) с использованием  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (2 мол%, 11,5 мг), BINAP (2,5 мол%, 15,5 мг). Метод (в). Проводили аналогично методу (а) в колбе объемом 25 мл с использованием 1-бром-

4-хлорбензола (2,2 ммоль, 421 мг), Pd(dba)<sub>2</sub> (2 мол%, 23 мг), BINAP (2,5 мол%, 31 мг), амина **1** (2 ммоль, 330 мг), *трет*-бутилата натрия (3 ммоль, 288 мг), в 10 мл диоксана. Реакцию по методу (в) проводили 2 раза. Объединенные остатки из методов (а), (б) и (в) хроматографировали на силикагеле с использованием последовательности элюентов петролейный эфир, петролейный эфир – дихлорметан (9:1–1:1). Целевое соединение **2** выделили с элюентом петролейный эфир – дихлорметан 9:1. Выход 906 мг (55%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1,55–1,57 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,63–1,75 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,99 уш. с (3H, CH(Ad)), 2,75 с (2H, CH<sub>2</sub>N), 3,96 уш. с (1H, NH), 6,56 уш. д (2H, <sup>3</sup>J<sub>набл</sub>=8,1 Гц, H2,2'(Ar)), 7,06–7,10 м (2H, H3,3'(Ar)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 28,3 (3 CH(Ad)), 33,9 (C(Ad)), 37,0 (3 CH<sub>2</sub>(Ad)), 40,6 (3 CH<sub>2</sub>(Ad)), 56,3 (CH<sub>2</sub>N), 113,5 (C2,2'(Ar)), 120,9 (C4(Ar)), 128,8 (C3,3'(Ar)), 147,1 (C1(Ar)). Масс-спектр MALDI-TOF: *m/z*, найдено 276,1565 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ClN. Вычислено: M+H 276,1519.

#### **N-(Адамантан-1-илметил)-4-фторанилин (2).**

В двугорлую колбу объемом 25 мл, снабженную обратным холодильником, магнитной мешалкой и заполненную аргоном, помещали 1-бром-4-фторбензол (2,2 ммоль, 385 мг), Pd(dba)<sub>2</sub> (4 мол%, 46 мг), DavePhos (4,5 мол%, 35 мг), добавляли диоксан (10 мл), амин **1** (2 ммоль, 330 мг), *трет*-бутилата натрия (3 ммоль, 288 мг), и реакционную смесь кипятили в течение 6 ч. После окончания реакции реакционную смесь охлаждали, отделяли раствор от осадка фильтрованием, осадок промывали 5 мл дихлорметана, объединенные органические фракции упаривали в вакууме роторного испарителя, анализировали остаток с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H. Провели синтез три раза, объединенные остатки хроматографировали на силикагеле с использованием последовательности элюентов петролейный эфир, петролейный эфир–дихлорметан (9:1–1:1). Целевое соединение **3** выделили с элюентами петролейный эфир–дихлорметан (1,5:1–1:1). Выход 970 мг (62%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1,57–1,59 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,66–1,77 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 2,02 уш. с (3H, CH(Ad)), 2,75 с (2H, CH<sub>2</sub>N), 3,54 уш. с (1H, NH), 6,56 д. м (2H, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub>=4,4 Гц, H2,2'(Ar)), 6,86–6,90 д. м (2H, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub>=8,7 Гц, H3,3'(Ar)). Спектр соответствует приведённому в сообщении S.P. Panchenko и соавт. [30].

**4-((Адамантан-1-илметил)амино)бензонитрил (3).** Метод (а). В двугорлую колбу объемом 10 мл, снабженную обратным холодильником, магнитной мешалкой и заполненную аргоном, помещали *п*-бромбензонитрил (1,1 ммоль, 200 мг), Pd(dba)<sub>2</sub> (2 мол%, 11,5 мг), BINAP (2,5 мол%, 15,5 мг), добавляли диоксан (5 мл), амин **1** (1 ммоль, 165 мг), *трет*-бутилата натрия (1,5 ммоль, 144 мг), и реакционную смесь кипятили в течение 6 ч. После окончания реакции реакционную смесь охлаждали,

отделяли раствор от осадка фильтрованием, осадок промывали 5 мл дихлорметана, объединенные органические фракции упаривали в вакууме роторного испарителя, анализировали остаток с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H. Метод (б). Проводили аналогично методу (а) в колбе объемом 25 мл с использованием *п*-бромбензонитрила (3,3 ммоль, 601 мг), Pd(dba)<sub>2</sub> (2 мол%, 34 мг), BINAP (2,5 мол%, 46 мг), добавляли диоксан (15 мл), амин **1** (3 ммоль, 495 мг), *трет*-бутилата натрия (4,5 ммоль, 432 мг). Объединенные остатки хроматографировали на силикагеле с использованием последовательности элюентов петролейный эфир, петролейный эфир–дихлорметан (9:1–1:1), дихлорметан. Целевое соединение **4** выделили с элюентами петролейный эфир–дихлорметан (2:1–1:1). Выход 940 мг (88%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1,52–1,54 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,60–1,72 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,97 уш. с (3H, CH(Ad)), 2,80 с (2H, CH<sub>2</sub>N), 4,42 уш. с (1H, NH), 6,54–6,56 м (2H, H2,2'(Ar)), 7,33–7,35 м (2H, H3,3'(Ar)). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 28,0 (3 CH(Ad)), 34,0 (C(Ad)), 37,0 (3 CH<sub>2</sub>(Ad)), 40,3 (3 CH<sub>2</sub>(Ad)), 55,0 (CH<sub>2</sub>N), 97,2 (C4(Ar)), 111,8 (C2,2'(Ar)), 120,7 (CN), 133,4 (C3,3'(Ar)), 152,2 (C1(Ar)). Масс-спектр MALDI-TOF: *m/z*, найдено 267,1830 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено: M+H 267,1861.

#### **N-(Адамантан-1-илметил)-4-метоксианилин (4).**

В герметично завинчивающуюся виалу объемом 8 мл, снабженную магнитной мешалкой, поместили *п*-иоданизол (3,75 ммоль, 878 мг), CuI (10 мол%, 57 мг), *рац*-БИНОЛ (20 мол%, 172 мг), амин **1** (3 ммоль, 495 мг), карбонат цезия (3,75 ммоль, 1,22 г), 6 мл ДМФА, и реакционную смесь перемешивали с нагреванием при 140°C в течение 24 ч. После окончания реакции реакционную смесь охлаждали, отделяли раствор от осадка фильтрованием, осадок промывали два раза по 5 мл дихлорметана, объединенные органические фракции упаривали в вакууме роторного испарителя, анализировали остаток с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H. Синтез проводили два раза. Объединенные остатки хроматографировали на силикагеле с использованием последовательности элюентов петролейный эфир, петролейный эфир–дихлорметан (5:1–1:1), дихлорметан. Целевое соединение **5** выделили с элюентами петролейный эфир–дихлорметан (2:1–1:1). Выход 920 мг (57%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1,57–1,59 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,65–1,76 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 2,00 уш. с (3H, CH(Ad)), 2,74 с (2H, CH<sub>2</sub>N), 3,39 уш. с (1H, NH), 3,74 с (1H, Ome), 6,57–6,60 м (2H, H2,2'(Ar)), 6,76–6,78 м (2H, H3,3'(Ar)). Спектр соответствует приведённому в сообщении S.P. Panchenko и соавт. [30].

**N-(Адамантан-1-илметил)-4-(трифторметил)анилин (5).** В герметично завинчивающуюся виалу объемом 8 мл, снабженную магнитной мешалкой, поместили *п*-иодбензотрифторид (3,75 ммоль, 1,02 г), CuI (10 мол%, 57 мг), *рац*-БИНОЛ

(20 мол%, 172 мг), амин **1** (3 ммоль, 495 мг), карбонат цезия (3,75 ммоль, 1,22 г), 6 мл ДМФА, и реакционную смесь перемешивали с нагреванием при 140°C в течение 24 ч. После окончания реакции реакционную смесь охлаждали, отделяли раствор от осадка фильтрованием, осадок промывали два раза по 5 мл дихлорметана, объединенные органические фракции упаривали в вакууме роторного испарителя, анализировали остаток с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H. Синтез проводили два раза. Объединенные остатки хроматографировали на силикагеле с использованием в качестве элюента петролейного эфира. Выход 650 мг (35%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1,55–1,57 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 1,63–1,75 м (6H, CH<sub>2</sub>(Ad)), 2,00 уш. с (3H, CH(Ad)), 2,82 с (2H, CH<sub>2</sub>N), 4,01 уш. с (1H, NH), 6,58–6,60 м (2H, H<sub>2</sub>,2'(Ar)), 7,35–7,37 м (2H, H<sub>3</sub>,3'(Ar)). Спектр соответствует приведённому в сообщении S.P. Panchenko и соавт. [30].

#### Этические принципы

Дизайн исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 2022/116 от 04.03.2022 г. (регистрационный номер IRB 00005839 IORG 0004900 [ONHRP]).

В исследованиях применялись следующие меры по ограничению боли и страданий экспериментальных животных:

В эксперименте использовалось минимально возможное число экспериментальных животных.

- Высокая квалификация персонала, осуществляющего уход и выполнение всех манипуляций с животными, которые выполнялись в соответствии с разработанными в лаборатории стандартными операционными процедурами (СОП).
- Для исключения возможного негативного влияния на результаты исследования циркадных биоритмов все экспериментальные исследования проводились через одинаковые интервалы времени и при одинаковых климатических условиях (все продолжительные исследования планировались таким образом, чтобы сроки их выполнения укладывались в одно и тоже время года, за исключением этапов «отсидки» без манипуляций). Проведение хэндлинга перед экспериментальными сессиями позволяло исключить негативное влияние недостаточной адаптации животных к человеческому фактору. Также это давало возможность оценить состояние здоровья лабораторных животных на предмет внешних повреждений (состояние шерстяного покрова, слизистых оболочек,

поведения). Эвтаназия по завершению экспериментальных исследований проводилась согласно правилам Руководства<sup>1</sup>.

#### Статистическая обработка результатов

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ GraphPad Prism 9.0 (GraphPad Software Inc., США). Соответствие данных закону нормального распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для определения статистической значимости различий между группами при нормальном распределении использовали однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) с последующим post-hoc тестом Даннета (для сравнения опытных групп с контролем). При распределении, отличном от нормального, применяли непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с последующим тестом Данна. Результаты представляли в виде среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего (M±SEM). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

##### Синтез *N*-арилпроизводных (адамантан-1-ил)метиламина

Для проведения биологических исследований синтезировано несколько *N*-арилпроизводных (адамантан-1-ил)метиламина (**1**), содержащих в пара-положении фенильного кольца различные электронодонорные и электроноакцепторные заместители. Реакции между амином **1** и соответствующими бромаренами проводили в условиях палладий-катализируемого аминирования первоначально в присутствии каталитической системы Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP (dba=дибензилиденацетон, BINAP=*рац*-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин), которая успешно зарекомендовала себя в качестве весьма универсальной, в том числе, и для осуществления *N*-арилирования различных адамантансодержащих аминов [25, 26]. Реакции проводили с использованием 10 мол% избытка бромаренов, в присутствии основания *трет*-бутилата натрия, при кипячении в диоксане (концентрация амина 0,2 М) в течение 6 ч (Рис. 1).

При осуществлении Pd-катализируемого арилирования первичных аминов следует использовать минимально возможные загрузки катализатора для подавления побочного *N,N*-диарилирования первичной аминогруппы [25, 26]. При использовании 2 мол% катализатора взаимодействие амина **1** с 1-бром-4-хлорбензолом прошло с 61% выходом целевого соединения **2**

<sup>1</sup> Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. Том Часть 1. – Москва: Гриф и К, 2012. – 944 с. EDN: SDEWMP

в реакционной смеси, при снижении загрузки катализатора до 1 мол% выход не изменяется (60%), а при большем количестве катализатора возрастает доля продукта *N,N*-диариллирования, поэтому масштабирование синтеза проводили при загрузке Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP 2/2,5 мол%. После хроматографической очистки на силикагеле выделили целевой продукт **2** с выходом 55%.

В случае 1-бром-4-фторбензола реакции в присутствии 2 и 4 мол% каталитической системы Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP оказались недостаточно эффективными, выход продукта аминирования **3** не превысил 45% в реакционной смеси. Замена лиганда BINAP на DavePhos (2-(дициклогексилфосфино)-2'-диметиламинобифенил) позволила увеличить выход продукта до 74% в реакционной смеси, в результате соединение **3** выделено хроматографически с выходом 62%. При введении в реакцию *p*-бромбензонитрила реакция прошла отлично в присутствии 2 мол% Pd(dba)<sub>2</sub>/BINAP (выход 93% в реакционной смеси), а целевой продукт **4** получен с препаративным выходом 88%. Однако палладий-катализируемая реакция с донорным *p*-броманизолом оказалась совершенно неэффективной — целевое соединение **5** образовалось с незначительным 13% выходом, при этом в более существенной степени прошло C-C сочетание с образованием 4,4'-дибромбифенила (**5a**) (около 50%). В связи с этим предпринято альтернативное медь-катализируемое арилирование амина **1** с использованием *p*-иоданизола (Рис. 2).

Ранее нами установлено, что реакции медь-катализируемого *N*-ариллирования адамантансодержащих аминов успешно протекали при катализе CuI в ДМСО при 110°C и в ДМФА при 140°C [20]. Также при проведении реакций в ДМСО можно использовать наночастицы меди. Во всех случаях оптимальным лигандом является рац-БИНОЛ (1,1'-би(2-нафтол)), реакции проводят в присутствии основания карбоната цезия при концентрации амина 0,5 М в течение 24 ч и при небольшом избытке (25 мол%) арилирующего агента. Взаимодействие амина **1** с *p*-иоданизолом прошло одинаково успешно в ДМСО и ДМФА, выход целевого продукта **5** составил более 80% (в реакционной смеси) в обоих случаях. Для более простого выделения при масштабировании (упаривание растворителя без необходимости экстракции) выбрана реакция в ДМФА, после хроматографического выделения соединение **5** получено с препаративным выходом 57%. В аналогичных условиях проведена реакция и с электроноакцепторным *p*-иодбензотрифторидом, при этом выход соединения **6** в реакционной смеси составил 72%, а после хроматографической очистки — 35%. Таким образом, получена серия из пяти *N*-арилпроизводных (адамантан-1-ил)

метиламина высокой чистоты в количествах 0,6–1 г, пригодных для проведения биологических испытаний.

### Биологические исследования

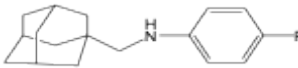
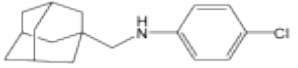
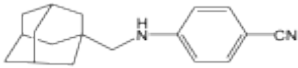
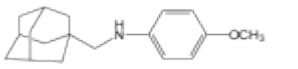
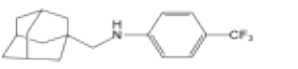
#### Результаты исследований серии 1

Исследования серии 1 влияния ряда производных адамантана с заместителями -F, -Cl, -CN, -OMe, -CF<sub>3</sub> в положении 4 показали, что они оказывают активирующее действие и, исходя из этого, в качестве препарата сравнения выбран фенотропил, оказывающий активирующее и ноотропное действие. В тесте (ОП) у мышей, получивших соединения XF, XCF<sub>3</sub> и препарат сравнения фенотропил, отмечалась более высокая спонтанная двигательная активность (82±2, 93,7±6,8, 80,7±13,3 соответственно), а у соединения XF и более высокая исследовательская активность (19,5±9,5). Животные, получавшие соединения XF, совершали больше переходов в центральной зоне освещенной арены (37±4), а в дозе 3 мг/кг только у отдельных животных отмечалось меньшее количество болюсов, которые рассматриваются как маркеры вегетативной окраски тревожного поведения (Рис. 3).

В тесте ПКЛ животные, которым за 60 мин до тестирования вводились соединения XF в дозе 3 мг/кг, быстрее покидали центральную площадку, больше делали переходов между рукавами, большее время находились в открытых рукавах установки, в которых осуществляли свешивания (Рис. 4).

Представленные результаты поведения животных в ОП и ПКЛ позволяют заключить, что соединение XF проявляет анксиолитическое и антифобическое действие. Учитывая такие свойства у вещества XF, которые характерны для веществ бензодиазепинового ряда, нежелательным действием которых является миорелаксирующий эффект, мы спланировали тест «Подвешивание животных на горизонтально натянутом канатике». По времени удержания (более 30 с) животных на канатике, получавших исследуемые вещества, в сравнении с группой контроля, делался вывод о наличии миорелаксирующего действия. Если животные удерживались меньшее время в сравнении с контрольной группой, делался вывод о наличии миорелаксирующего действия, а если удерживались на канатике равно или больше животных контрольной группы, то об отсутствии миорелаксирующего действия (возможно и о повышении силы хвата, силы сокращения мышц передних лап животного). В нашем эксперименте исследуемые вещества не оказывали миорелаксирующего действия, а животные, получавшие соединения XF в дозе 9 мг/кг, дольше других удерживались на горизонтальном канатике. (Рис. 5).

Таблица 1 — Исследуемые соединения

№	Название	Структурная формула	Молекулярная масса, г/моль	Кратность к Мг	Доза вещества, мг/кг	Условное обозначение
1	<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-адамантан-1-илметил)-4-фторанилин		259,36	1/100	3	F_100
				1/30	9	F_30
2	<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-адамантан-1-илметил)-4-хлоранилин		275,82	1/100	3	Cl_100
				1/30	9	Cl_30
3	4-(((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-адамантан-1-илметил)амино)бензонитрил		266,38	1/100	3	CN_100
				1/30	9	CN_30
4	<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-адамантан-1-илметил)-4-метоксианилин		271,40	1/100	3	OMe_100
				1/30	9	OMe_30
5	<i>N</i> -((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-адамантан-1-илметил)-4-(трифторметил)анилин		309,37	1/100	3	CF3_100
				1/30	10	CF3_30

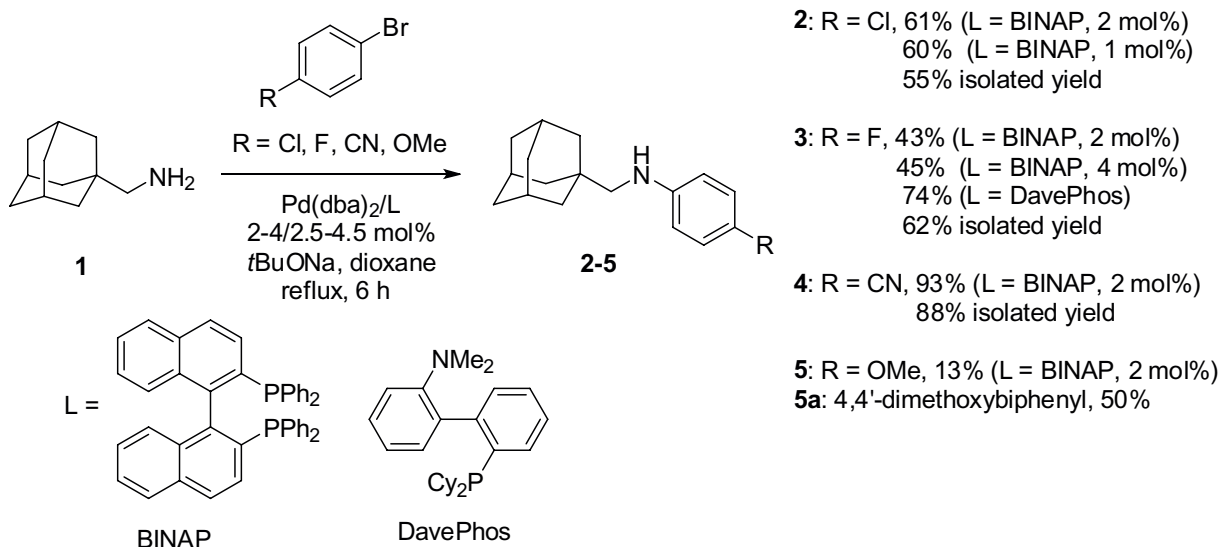


Рисунок 1 — Синтез *N*-арилпроизводных адамантанаминов в условиях палладий-катализируемого аминирования.

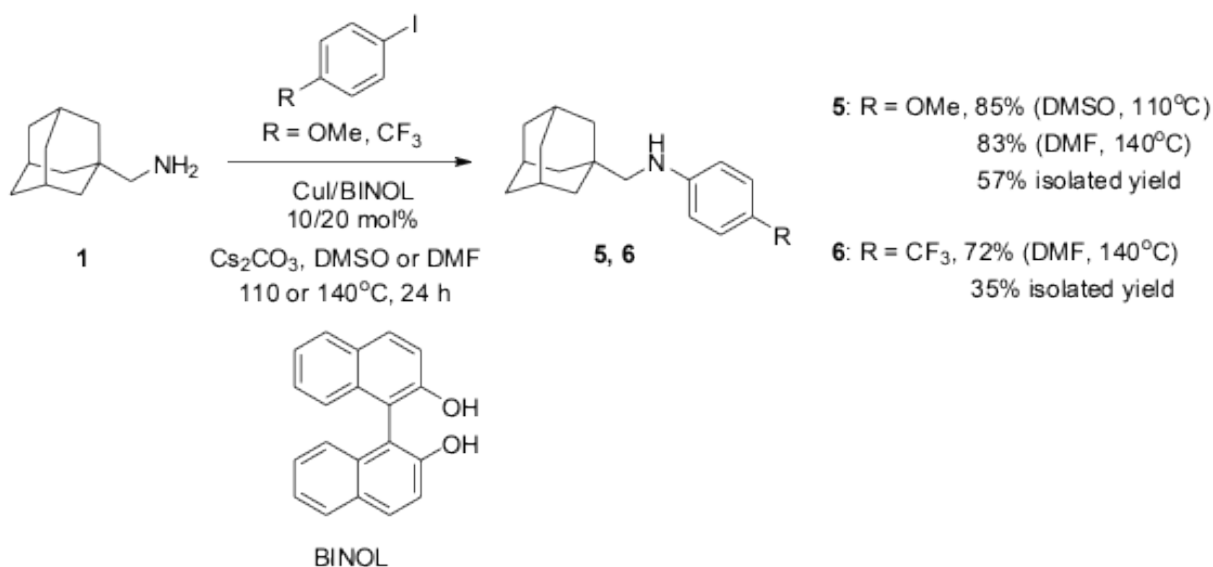
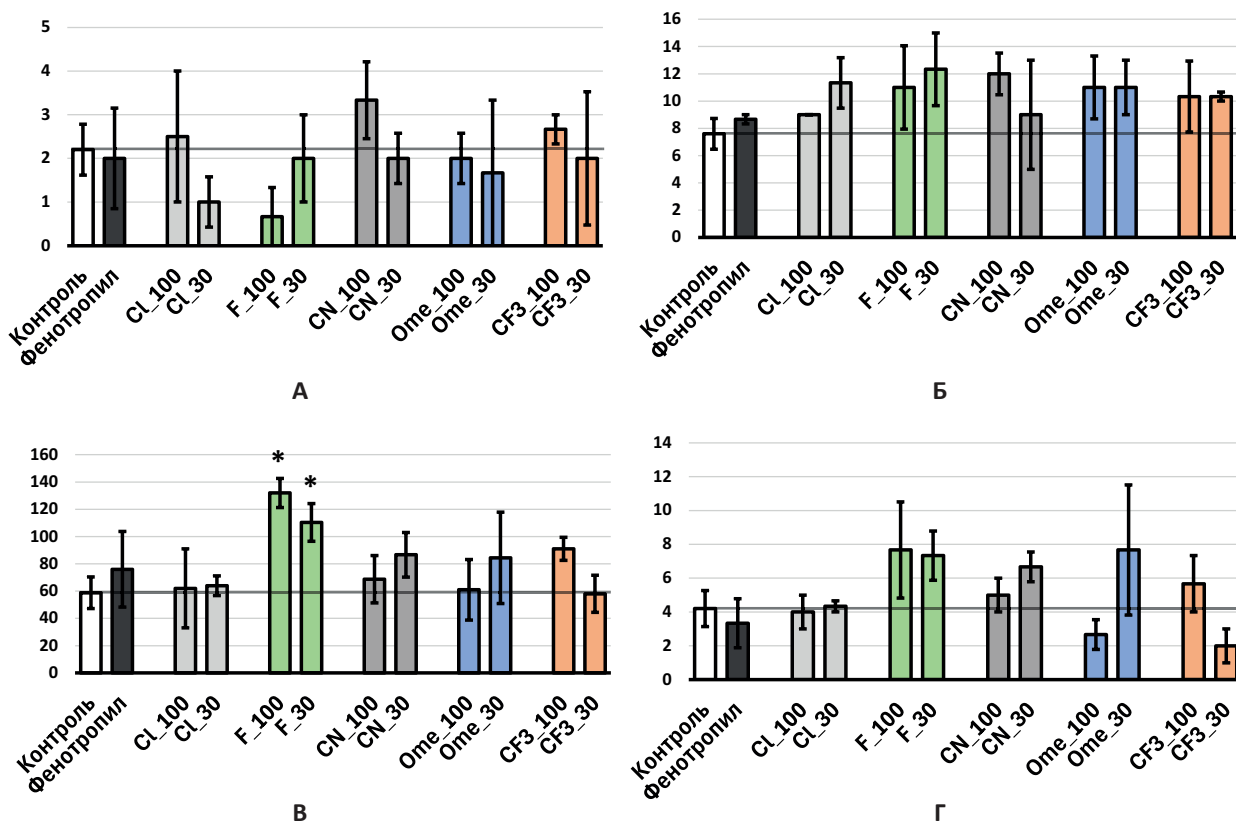
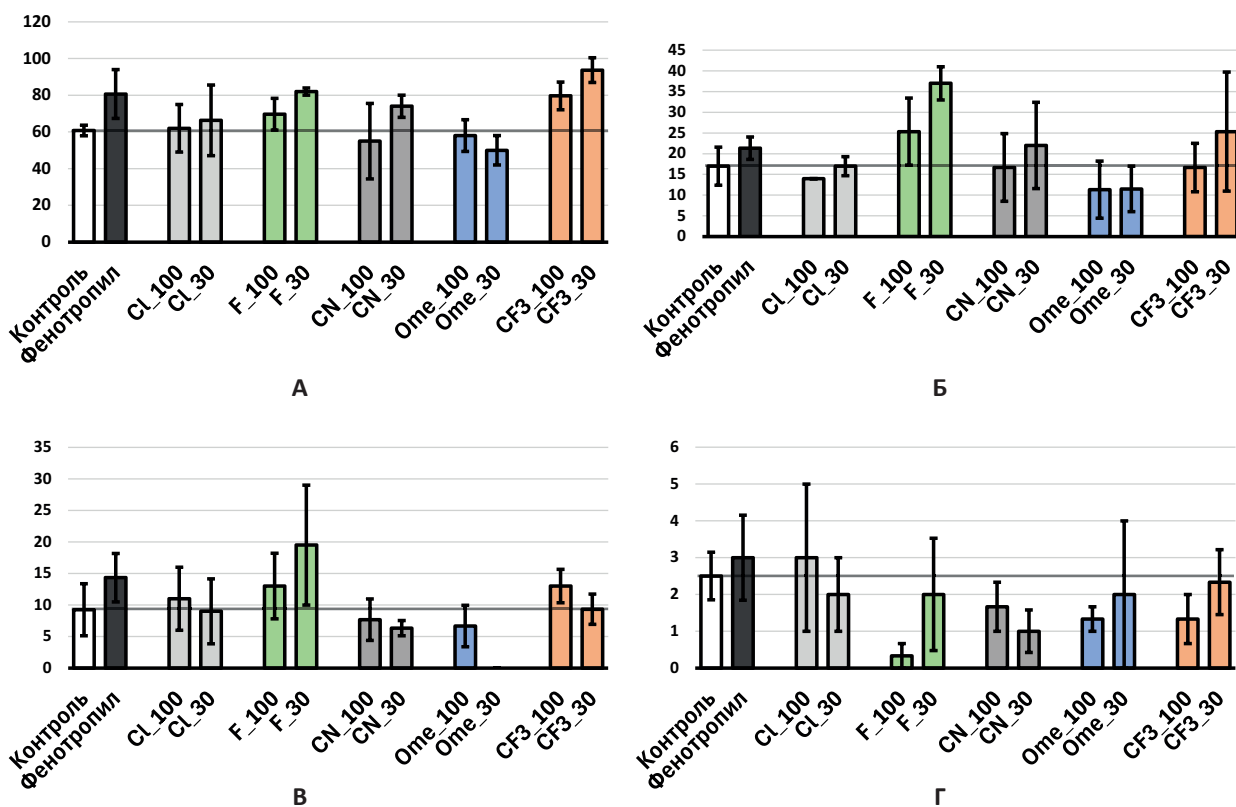


Рисунок 2 — Синтез *N*-арилпроизводных в условиях катализа соединениями меди.



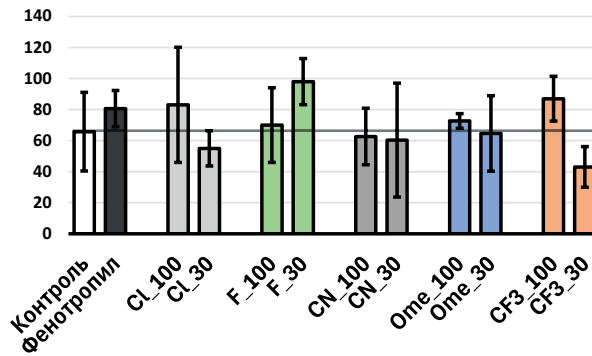


Рисунок 5 — Показатели поведения мышей в тесте «Подвешивание животных на горизонтально натянутом канатике».

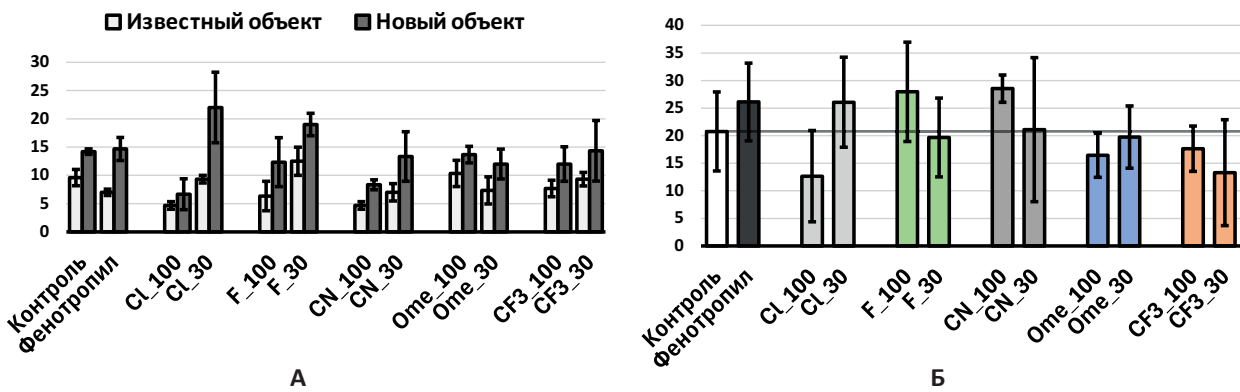


Рисунок 6 – Показатели поведения мышей в тесте «Распознавание нового объекта».

Примечание: А — время (с) исследования объектов; Б — коэффициент дискриминации.

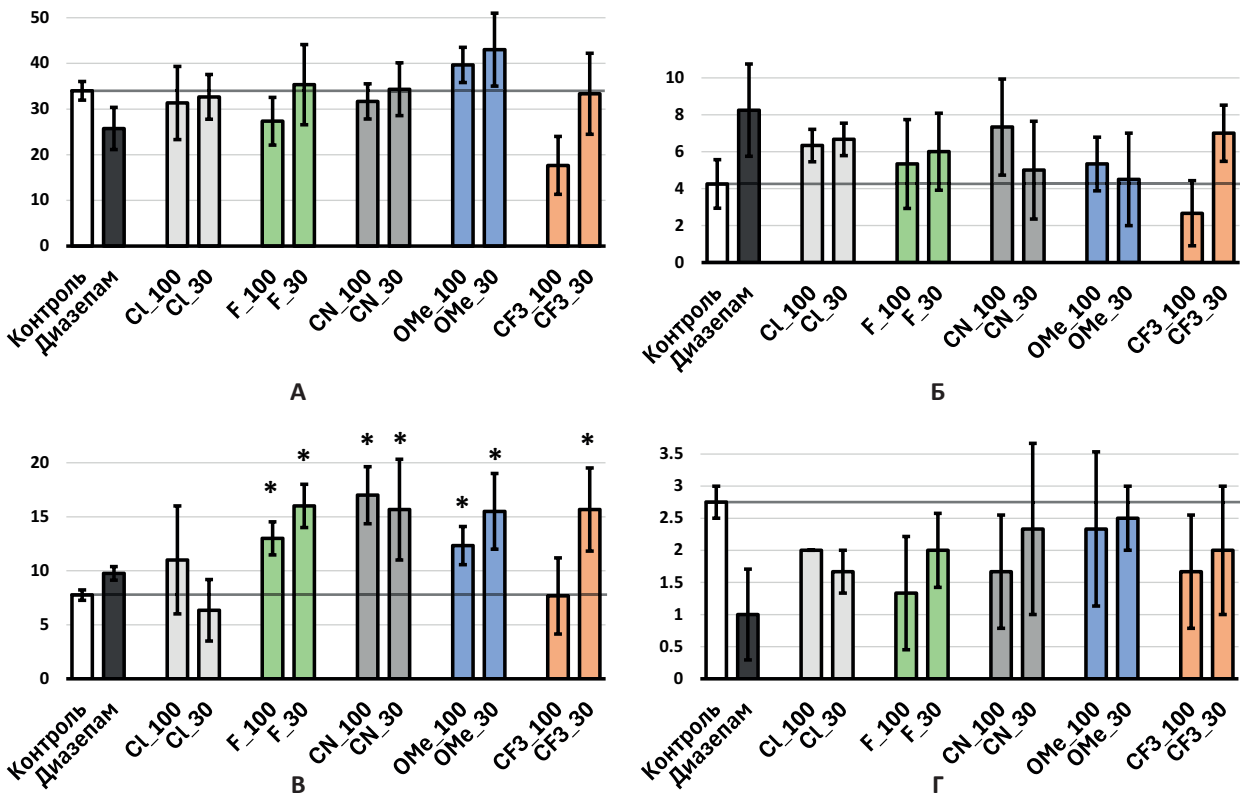
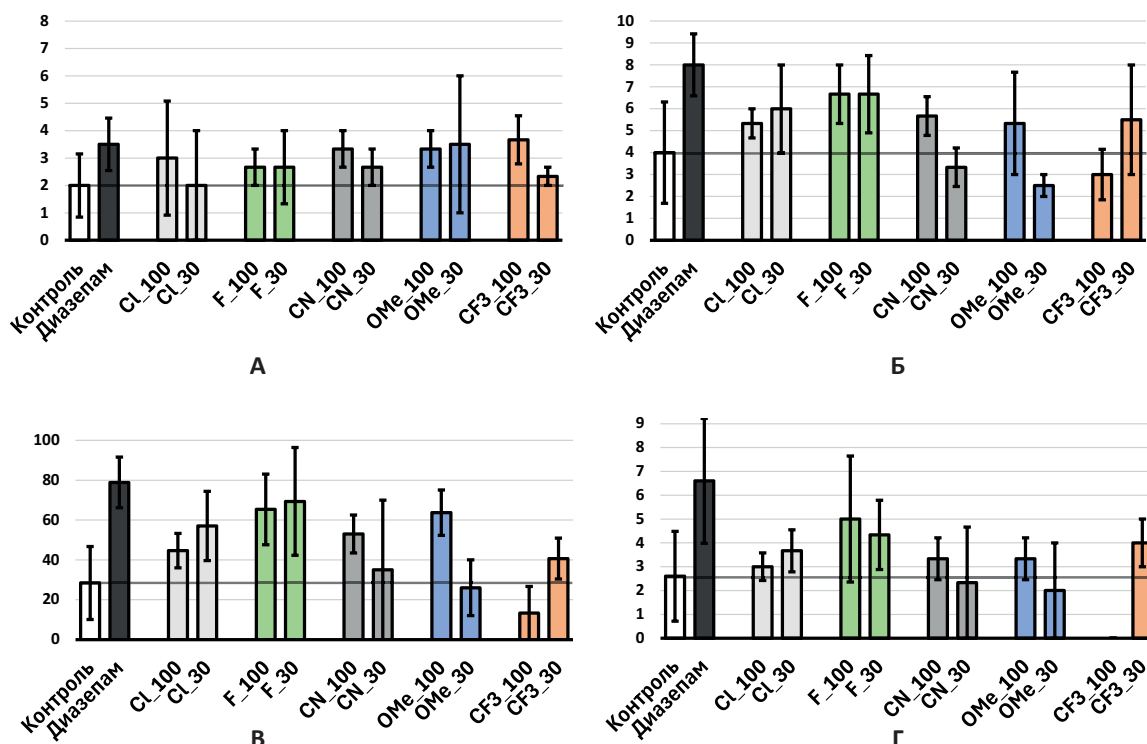


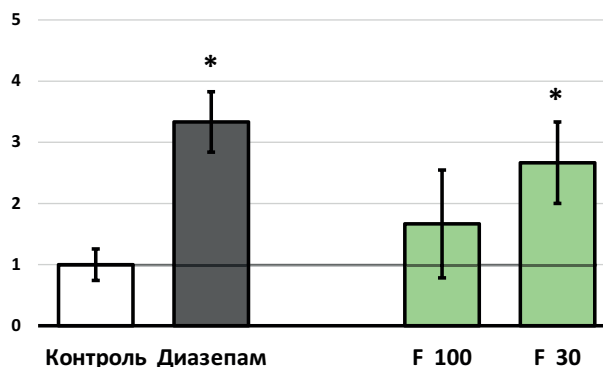
Рисунок 7 — Показатели поведения крыс в тесте «Открытое поле».

Примечание: А — количество пересечённых квадратов; Б — количество пересечённых квадратов в центральной зоне; В — общая исследовательская активность; Г — количество болюсов; \* — значение статистически значимо в сравнении с группой контроль (p < 0,05), критерий Краскела-Уоллиса с последующим тестом Данна.



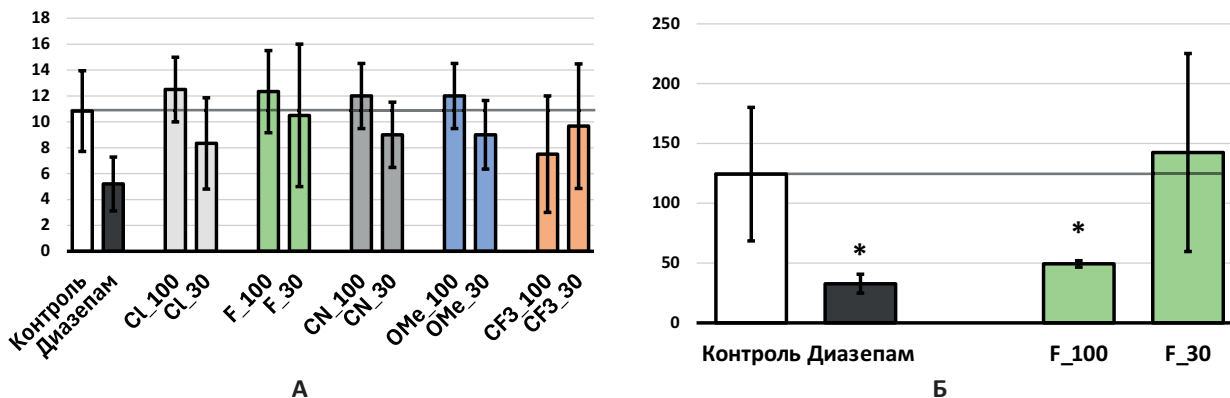
**Рисунок 8 — Показатели поведения крыс в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт».**

Примечание: А — латентный период (с) выхода из центра; Б — количество переходов между рукавами; В — время (с) в открытом рукаве установки; Г — количество свешиваний с открытого рукава.



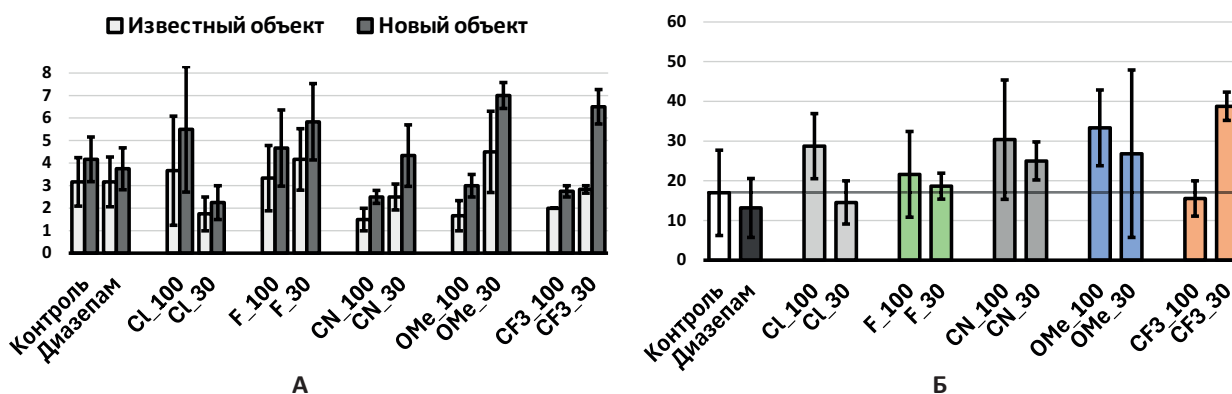
**Рисунок 9 — Показатели поведения крыс в тесте «Наказуемое взятие воды по Vogel».**

Примечание: \* — значение статистически значимо в сравнении с группой контроль (p < 0,05), критерий Краскела-Уоллиса с последующим тестом

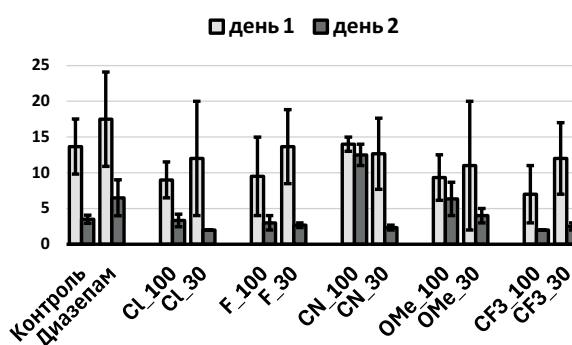


**Рисунок 10 — Показатели поведения крыс в тестах «Подвешивание животных на горизонтально натянутом канатике» и «Ротарод».**

Примечание: А — время (с) удерживания на канатике; Б — время удержания в тесте Ротарод; \* — значение статистически значимо в сравнении с группой контроль (p < 0,05), критерий Краскела-Уоллиса с последующим тестом Данна.



**Рисунок 11 — Показатели поведения крыс в тесте «Распознавание нового объекта».**  
 Примечание: А — время (с) исследования объектов; Б — коэффициент дискриминации.



**Рисунок 12 — Показатели поведения крыс в тесте экстраполяционного избавления.**

В тесте РНО на мышах отмечено, что все животные, получавшие фенотропил, как препарат сравнения, а также получавшие соединения XCl в дозе 9 мг/кг, XF и XCN значительно дольше изучали новый предмет, чем известный, после предварительной сессии знакомства с предметами. Представленные данные позволяют считать, что соединения XCl, XF и XCN, подобно и сопоставимо с фенотропилом, улучшают декларативную память (Рис. 6).

Представленные данные о спектре и выраженности психотропного действия производных адамантана с заместителями -F, -Cl, -CN, -OMe, -CF<sub>3</sub> в положении 4 показали, что наиболее выраженное анксиолитическое и антифобическое действие соединения XF побудило нас повторно исследовать эти эффекты в эксперименте на крысах с препаратом сравнения диазепамом.

### Результаты исследований серии 2

Далее представлены данные серии 2 экспериментов, выполненных на взрослых крысах-самцах в возрасте 12 месяцев.

В тесте ОП животные практически всех групп пересекали равное количество квадратов, но животным, которым вводился диазепам, и в меньшей мере XCl, XF, XCN, пересекали больше квадратов в центральной зоне, чем животные контрольной группы. Общая исследовательская

активность статистически значимо больше в группах, которым вводили вещества XF, XCN, XOMe и XCF<sub>3</sub>, чем у животных контрольной группы. У всех животных, получавших исследуемые вещества меньше болюсов, в сравнении с контрольными животными (Рис. 7).

В тесте переменной стрессогенности «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) животные после посадки покидали её центральную площадку в течение первых 3–4 секунд, но большее количество переходов между рукавами отмечалось только у животных, получавших диазепам. Однако больше время пребывания в открытом рукаве и количество свешиваний отмечались только у животных, получавших препарат сравнения диазепам и соединение XF (Рис. 8).

Таким образом на основании данных, полученных в тестах ОП и ПКЛ, отмечено некоторое анксиолитическое и антифобическое действие у животных, получавших препарат сравнения диазепам и, в меньшей мере, соединение XF, что согласуется с данными, полученными на мышах.

Для подтверждения анксиогенного действия проведено тестирование животных в тесте Vogel (наказуемого взятия воды). После 48 ч депривации воды животным, которым вводилось соединение XF в дозе 9 мг/кг, статистически значимо больше подходили к поилке, чем животные контрольной группы, но меньше, чем животные, получавшие диазепам (Рис. 9).

В тестах удержание тела на горизонтальном веревочном канатике и Ротарод время удержания на канатике и вращающемся стержне не отличалось от показателей контрольной группы, которым вводилась очищенная вода. Животные, получавшие диазепам, меньше удерживались на канатике и на вращающемся стержне, чем животные контрольной группы, что объясняется присутствием практически всем анксиолитикам бензодиазепинового ряда миорелаксирующим действием. Остальные животные, получавшие исследуемые вещества, удерживались на канатике равно животным контрольной группы. Данные свидетельствуют о том, что исследуемые соединения не оказывают миорелаксирующего действия. В тесте Ротарод животные, получавшие диазепам и соединение XF в дозе 3 мг/кг, меньше удерживались на вращающемся стержне (Рис. 10).

В тесте РНО на крысах отмечено, что у всех животных, получавших исследуемые вещества, не происходит нарушения внимания и декларативной памяти (Рис. 11).

В тесте экстраполяционного извлечения не выявлено ни улучшения, ни ухудшения формирования памятного следа и декларативной памяти при получении всех исследованных препаратов (Рис. 12).

### Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования относится неравномерность и малый объем выборки: экспериментальные группы включали по 3 животных, тогда как контрольные — по 6, что могло отразиться на статистической мощности при оценке поведенческих реакций. Кроме того, психотропный профиль синтезированных соединений оценивался исключительно в условиях их однократного внутривентрикулярного введения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение спектра психотропного действия производных адамантана с заместителями -F, -Cl, -CN, -OMe, -CF<sub>3</sub> фторанилин, проявляющее выраженное анксиолитическое и антифобическое действие, не оказывающее миорелаксирующего действия, не нарушающее координацию движений и когнитивную функцию. На основании представленных данных можно считать целесообразным дальнейшее изучение психотропных и нейротропных свойств соединения XF, включая и получения его улучшенных структур, возможно, с большей активностью и другим спектром психотропного действия.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РНФ №25-13-00228 на основании соглашения № 25-13-00228 от 28.05.2025).

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Болохов Н.С., Похлебин А.А. — проведение исследования, валидация, написание черновика рукописи; Тюренков И.Н. — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи; Савельев Е.Н., Алыкова Е.А. — проведение исследования; Новаков И.А. — определение концепции; Мурашкина А.В., Аверин А.Д. — проведение исследования; Белецкая И.П. — администрирование, определение концепции.

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. Javadi S.F., Hashim I.J., Hashim M.J., Emmanuel Stip, Samad M.A., Al Ahbabi A. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations // Middle East Curr Psychiatry. – 2023. – Vol. 30. – P. 44. DOI: 10.1186/s43045-023-00315-3
2. GBD 2023 Mental Disorder Collaborators. Updated trends in the global prevalence and burden of mental disorders, 1990-2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023 // Lancet. – 2026. – Vol. 407. – P. 2040–2064. DOI: 10.1016/S0140-6736(26)00519-2
3. Bie F., Yan X., Xing J., Wang L., Xu Y., Wang G., Wang Q., Guo J., Qiao J., Rao Z. Rising global burden of anxiety disorders among adolescents and young adults: trends, risk factors, and the impact of socioeconomic disparities and COVID-19 from 1990 to 2021 // Front Psychiatry. – 2024. – Vol. 15. – P. 1489427. DOI: 10.3389/fpsy.2024.1489427
4. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // Lancet Psychiatry. – 2022. – Vol. 9, No. 2. – P. 137–150. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3
5. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic // Lancet. – 2021. – Vol. 398, No. 10312. – P. 1700–1712. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7

6. Edinoff A.N., Nix C.A., Hollier J., Sagera C.E., Delacroix B.M., Abubakar T., Cornett E.M., Kaye A.M., Kaye A.D. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations // *Neurol Int.* – 2021. – Vol. 13, No. 4 – P. 594–607. DOI: 10.3390/neurolint13040059
7. Fernandes H., Novais C., Sousa-Pinto B., Soares-da-Silva P., Azevedo L.F. Comparative Efficacy and Safety of Benzodiazepines in the Treatment of Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // *Psychother Psychosom.* – 2025. – Vol. 94, No. 5. – P. 373–388. DOI: 10.1159/000546269
8. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. The Lipophilic Bullet Hits the Targets: Medicinal Chemistry of Adamantane Derivatives // *Chem Rev.* – 2013. – Vol. 113, No. 5. – P. 3516–3604. DOI: 10.1021/cr100264t
9. Zoidis G., Fytas C., Papanastasiou I., Foscolos G.B., Fytas G., Padalko E., De Clercq E., Naesens L., Neyts J., Kolocouris N. Heterocyclic rimantadine analogues with antiviral activity // *Bioorg Med Chem.* – 2006. – Vol. 14, No. 10. – P. 3341–3348. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.12.056
10. Kolocouris N., Kolocouris A., Foscolos G.B., Fytas G., Neyts J., Padalko E., Balzarini J., Snoeck R., Andrei G., De Clercq E. Synthesis and antiviral activity evaluation of some new aminoadamantane derivatives. 2 // *J Med Chem.* – 1996. – Vol. 39, No. 17. – P. 3307–3318. DOI: 10.1021/jm950891z
11. Fytas G., Stamatiou G., Foscolos G. B., Kolocouris A., Kolocouris N., Witvrouw M., Pannecouque C., De Clercq E. Synthesis and anti-HIV activity of some new aminoadamantane heterocycles // *Bioorg Med Chem. Lett.* – 1997. – Vol. 7, Issue 14. – P. 1887. DOI: 10.1016/S0960-894X(97)00320-X
12. Stamatiou G., Foscolos G.B., Fytas G., Kolocouris A., Kolocouris N., Pannecouque C., Witvrouw M., Padalko E., Neyts J., De Clercq E. Heterocyclic rimantadine analogues with antiviral activity // *Bioorg Med Chem.* – 2003. – Vol. 11, No. 24. – P. 5485–5492. DOI: 10.1016/j.bmc.2003.09.024
13. Balzarini J., Orzeszko-Krzesińska B., Maurin J.K., Orzeszko A. Synthesis and anti-HIV studies of 2- and 3-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones // *Eur J Med Chem.* – 2009. – Vol. 44, No. 1. – P. 303–311. DOI: 10.1016/j.ejmech.2008.02.039
14. Balzarini J., Orzeszko-Krzesińska B., Maurin J.K., Orzeszko A. Synthesis and anti-HIV studies of 2- and 3-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones // *Eur J Med Chem.* – 2009. – Vol. 44, No. 1. – P. 303–311. DOI: 10.1016/j.ejmech.2008.02.039
15. Printsevskaya S.S., Solovieva S.E., Olsufyeva E.N., Mirchink E.P., Isakova E.B., De Clercq E., Balzarini J., Preobrazhenskaya M.N. Structure-activity relationship studies of a series of antiviral and antibacterial aglycon derivatives of the glycopeptide antibiotics vancomycin, eremomycin, and dechloroeremomycin // *J Med Chem.* – 2005. – Vol. 48, No. 11. – P. 3885–3890. DOI: 10.1021/jm0500774
16. Šolaja B.A., Opsenica D., Smith K.S., Milhous W.K., Terzic N., Opsenica I., Burnett J.C., Nuss J., Gussio R., Bavari S. Novel 4-Aminoquinolines Active against Chloroquine-Resistant and Sensitive *P. falciparum* Strains that also Inhibit Botulinum Serotype A // *J Med Chem.* – 2008. – Vol. 51. – P. 4388–4391. DOI: 10.1021/jm800737y
17. Magazanik L.G., Buldakova S.L., Samoilova M.V., Gmiro V.E., Mellor I.R., Usherwood P.N. Block of open channels of recombinant AMPA receptors and native AMPA/kainate receptors by adamantane derivatives // *J Physiol.* – 1997. – Vol. 505 (Pt 3). – P. 655–663. DOI: 10.1111/j.1469-7793.1997.655ba.x
18. Zoidis G., Papanastasiou I., Dotsikas I., Sandoval A., Dos Santos R.G., Papadopoulou-Daifoti Z., Vamvakides A., Kolocouris N., Felix R. The novel GABA adamantane derivative (AdGABA): design, synthesis, and activity relationship with gabapentin // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13. – P. 2791–2798. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.02.030
19. Bryans J.S., Davies N., Gee N.S., Dissanayake V.U., Ratcliffe G.S., Horwell D.C., Kneen C.O., Morrell A.I., Oles R.J., O'Toole J.C., Perkins G.M., Singh L., Suman-Chauhan N., O'Neill J.A. Identification of novel ligands for the gabapentin binding site on the alpha2delta subunit of a calcium channel and their evaluation as anticonvulsant agents // *J Med Chem.* – 1998. – Vol. 41, No. 11. – P. 1838–1845. DOI: 10.1021/jm970649n
20. Baxter A., Bent J., Bowers K., Braddock M., Brough S., Fagura M., Lawson M., McInally T., Mortimore M., Robertson M., Weaver R., Webb P. Hit-to-Lead studies: the discovery of potent adamantane amide P2X7 receptor antagonists // *Bioorg Med Chem Lett.* – 2003. – Vol. 13. – P. 4047–4050. DOI: 10.1016/j.bmcl.2003.08.034
21. Baraldi P.G., Di Virgilio F., Romagnoli R. Agonists and antagonists acting at P2X7 receptor // *Curr Top Med Chem.* – 2004. – Vol. 4, No. 16. – P. 1707–1717. DOI: 10.2174/1568026043387223
22. Romagnoli R., Baraldi P.G., Tabrizi M.A., Bermejo J., Estévez F., Borgatti M., Gambari R. Design, synthesis, and biological evaluation of hybrid molecules containing alpha-methylene-gamma-butyrolactones and alpha-bromoacryloyl moieties // *J Med Chem.* – 2005. – Vol. 48, No. 24. – P. 7906–7910. DOI: 10.1021/jm058012o
23. Nelson D.W., Gregg R.J., Kort M.E., Perez-Medrano A., Voight E.A., Wang Y., Grayson G., Namovic M.T., Donnelly-Roberts D.L., Niforatos W., Honore P., Jarvis M.F., Faltynek C.R., Carroll W.A. Structure-activity relationship studies on a series of novel, substituted 1-benzyl-5-phenyltetrazole P2X7 antagonists // *J Med Chem.* – 2006. – Vol. 49, No. 12. – P. 3659–3666. DOI: 10.1021/jm051202e
24. Kapoerchan V.V., Knijnenburg A.D., Niamat M., Spalburg E., de Neeling A.J., Nibbering P.H., Mars-Groenendijk R.H., Noort D., Otero J.M., Llamas-Saiz A.L., van Raaij M.J., van der Marel G.A., Overkleeft H.S., Overhand M. An adamantyl amino acid containing gramicidin S analogue with broad spectrum antibacterial activity and reduced hemolytic activity // *Chemistry.* – 2010. – Vol. 16, No. 40. – P. 12174–12181. doi: 10.1002/chem.201001686
25. Аверин А.Д., Улановская М.А., Ковалев В.В., Буряк А.К., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Белецкая И.П. Палладий-катализируемое аминирование адамантан-1-и -2-аминами изомерных дигалогенбензолов // *Журнал органической химии.* – 2010. – Т. 46, № 1. – С. 64–72. EDN: QYXF DN
26. Аверин А.Д., Улановская М.А., Буряк А.К., Савельев Е.Н., Орлинсон Б.С., Новаков И.А., Белецкая И.П. Арирование адамантанаминнов. II. Исследование палладий-катализируемого аминирования дигалогенбензолов адамантилалкиламидами // *Журнал органической химии.* – 2010. – Т. 46, № 12. – С. 1779–1802. EDN: QYWABL
27. Murashkina A.V., Averin A.D., Panchenko S.P., Abel A.S., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Correia C.R.D., Beletskaya I.P. Comparison

- of the Catalytic Activities of Copper(I) Iodide and Copper Nanoparticles in the N-Arylation of Adamantane-Containing Amines // *Russ J Org Chem.* – 2022. – Vol. 58. – P. 15–24.
28. Новаков И.А., Орлинсон Б.С., Алыкова Е.А., Савельев Е.Н., Небыков Д.Н., Пичугин А.М., Кравцова М.Н., Куликов А.Ю., Турко И.П., Фархутдинова Е.И. Изучение процесса восстановления моно- и динитрилов ряда адамантана никель-алюминиевым сплавом // *Известия ВолгГТУ. Сер. Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов.* – 2023. – Т. 5, № 276. – С. 55–60. DOI: 10.35211/1990-5297-2023-5-276-55-60
29. Ukai T., Kawazura H., Ishii Y., Bonnet J.J., Ibers J.A. Chemistry of dibenzylideneacetone-palladium(0) complexes: I. Novel tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (solvent) complexes and their reactions with quinones // *J Organomet. Chem.* – 1974. – Vol. 65, Issue 2. – P. 253–266. DOI: 10.1016/S0022-328X(74)80010-8
30. Panchenko S.P., Abel A.S., Averin A.D., Maloshitskaya O.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Beletskaya I.P. Arylation of Adamantanamines: VIII. Optimization of the Catalytic System for Copper-Catalyzed Arylation of Adamantane-Containing Amines // *Russ J Org Chem.* – 2017. – Vol. 53, No. 10. – P. 1497–1504. DOI: 10.1134/S1070428017100025

## АВТОРЫ

**Болохов Никита Сергеевич** — аспирант кафедры организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID ID: 0000-0002-2458-5731. E-mail: nikita.bolokhov@volgmed.ru

**Похлебин Александр Андреевич** — аспирант кафедры организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ. ORCID ID: 0000-0002-0474-5005. E-mail: aleksandr.pokhlebin@volgmed.ru

**Савельев Евгений Николаевич** — ведущий инженер Центра коллективного пользования «Физико-химические методы исследования», ФГБОУ ВО ВолгГТУ. ORCID ID: 0000-0002-1937-768X. E-mail: new-chem@yandex.ru

**Алыкова Елена Александровна** — кандидат химических наук, доцент кафедры аналитической, физической химии и физико-химии полимеров, ФГБОУ ВО ВолгГТУ. ORCID ID: 0000-0003-1459-8720. E-mail: potaoynkova@vstu.ru

**Мурашкина Арина Валерьевна** — кандидат химических наук, младший научный сотрудник НИЛ элементоорганических соединений, ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова. ORCID ID: 0000-0002-4288-8912. E-mail: alexaveron@yandex.ru

**Аверин Алексей Дмитриевич** — доктор химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии, ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова. ORCID ID: 0000-0001-6757-8868. E-mail: alexaveron@yandex.ru

**Тюренок Иван Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры организации фармацевтического дела, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; заведующий лабораторией фармакологии сердечно-сосудистых средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; член-корреспондент РАН. ORCID ID: 0000-0001-7574-3923. E-mail: fibfuv@mail.ru

**Новаков Иван Александрович** — доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой аналитической, физической химии и физико-химии полимеров ФГБОУ ВО ВолгГТУ. ORCID ID: 0000-0002-0980-6591. E-mail: phanchem@vstu.ru

**Белецкая Ирина Петровна** — доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова; академик РАН. ORCID ID: 0000-0001-9705-1434. E-mail: beletska@org.chem.msu.ru

