



2026 Том / Volume XIV

№ 4

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**

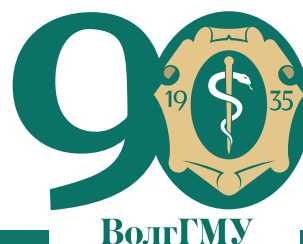
Pharmacology and Clinical
Pharmacology

**Информационные технологии
в фармации**

Information Technologies
in Pharmacy

**Организация и экономика
фармацевтического дела**

Organization and Economy
of Pharmacy



ВолгГМУ



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 ВолГМУ 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 20.07.2026; выход в свет 31.07.2026

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 4, 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, Universiteit 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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLES

<i>Е.В. Поликарпов, Е.А. Смолярчук, Е.М. Григорьевских, Е.Ю. Ярошенко, С.И. Павлова, Д.А. Кудлай, К.В. Савостьянов, З.В. Бакаева</i> Разработка методики культивирования эксплантов органа Корти <i>in vitro</i> с использованием полиэтиленимина.....	<i>E.V. Polikarpov, E.A. Smolyarchuk, E.M. Grigorevskikh, E.Yu. Yaroshenko, S.I. Pavlova, D.A. Kudlay, K.V. Savostyanov, Z.V. Bakaeva</i> Development of a method for <i>in vitro</i> cultivation of Corti's organ explants using polyethyleneimine.....	326	326
<i>Д.И. Шишкалов, И.Н. Зилфикаров, Т.К. Рязанова, В.М. Рыжов, М.А. Абдуррахманова, Т.А. Ибрагимов, В.В. Артемьева</i> Актуализация подходов к стандартизации дудника лекарственного (<i>Angelica archangelica</i> L.) корневищ и корней	<i>D.I. Shishkalov, I.N. Zilfikarov, T.K. Ryazanova, V.M. Ryzhov, M.A. Abdurakhmanova, T.A. Ibragimov, V.V. Artemieva</i> Updating approaches to the standardization of <i>Angelica archangelica</i> L. rhizomes and roots.....	338	338
<i>С.К. Зырянов, Е.И. Кондратьева, Е.К. Жекайте, О.И. Бутранова, П.О. Бочков</i> Взаимосвязь фармакогенетики и фармакокинетики CFTR-модуляторов в популяции детей с муковисцидозом	<i>S.K. Zyryanov, E.I. Kondratyeva, E.K. Zhekaite, O.I. Butranova, P.O. Bochkov</i> The relationship between the pharmacogenetics and pharmacokinetics of CFTR modulators in a population of children with cystic fibrosis	362	362
<i>А.Н. Романова, Б.И. Кантемирова, О.В. Комарова, Н.В. Тимофеева</i> Роль фармакогенетики в персонализации антикоагулянтной терапии: данные Астраханского региона	<i>A.N. Romanova, B.I. Kantemirova, O.V. Komarova, N.V. Timofeeva</i> The role of pharmacogenetics in personalizing anticoagulant therapy: data from the Astrakhan region	377	377
<i>А.С. Аметов, Л.А. Балькова, К.Я. Заславская, И.Е. Шохин, Т.Г. Бодрова, Л.А. Зорина, В.С. Щербакова, Д.В. Куркин, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, М.Л. Максимов, А.В. Матвеев, Л.И. Щербакова, И.Н. Дьякова, Е.Д. Козлов, Д.Н. Андреев, Ю.Г. Казаишвили, С.М. Носков, П.А. Белый</i> Сравнительный анализ биоэквивалентности, безопасности и переносимости семаглутида (таблетки): результаты открытого рандомизированного перекрестного сравнительного исследования.....	<i>A.S. Ametov, L.A. Balykova, K.Ya. Zaslavskaya, I.E. Shokhin, T.G. Bodrova, L.A. Zorina, V.S. Shcherbakov, D.V. Kurkin, K.N. Koryanova, E.S. Mishchenko, M.L. Maksimov, A.V. Matveev, L.I. Shcherbakov, I.N. Dyakova, E.D. Kozlov, D.N. Andreev, Yu.G. Kazaishvili, S.M. Noskov, P.A. Bely</i> Comparative analysis of bioequivalence, safety, and tolerability of semaglutide (tablets): results of an open-label randomized crossover c omparative study.....	387	387
<i>Л.А. Балькова, В.В. Столярова, Д.А. Орлова, С.В. Шокина, М.В. Есина, Е.И. Ямашкина, Т.А. Сурина, Л.А. Зорина, В.С. Щербакова, К.Я. Заславская, П.А. Белый</i> Оценка влияния препарата семаглутид на некоторые факторы сердечно-сосудистого риска у медицинских работников с избыточной массой тела или ожирением. Программа «Начни с себя»: пострегистрационное одноцентровое проспективное исследование рутинной клинической практики	<i>L.A. Balykova, V.V. Stolyarova, D.A. Orlova, S.V. Shokina, M.V. Esina, E.I. Yamashkina, T.A. Surina, L.A. Zorina, V.S. Shcherbakova, K.Ya. Zaslavskaya, P.A. Bely</i> Evaluation of the Effect of Semaglutide on Certain Cardiovascular Risk Factors in Overweight or Obese Healthcare Workers. The "Start with Yourself" Program: A Post-registration, Single-center, Prospective Study of Routine Clinical Practice	410	411

ОБЗОР / REVIEW

<i>С.К. Зырянов, Е.А. Байбулатова</i> Цефодизим: профиль безопасности у пациентов с коморбидной патологией	<i>S.K. Zyryanov, E.A. Baibulatova</i> Cefodizime: safety profile in patients with comorbidities	423	423
--	--	-----	-----

УДК 611.85+57.086



Разработка методики культивирования эксплантов органа Корти *in vitro* с использованием полиэтиленимина

Е.В. Поликарпов¹, Е.А. Смолярчук¹, Е.М. Григоревских¹, Е.Ю. Ярошенко¹,
С.И. Павлова², Д.А. Кудлай^{1,3,4}, К.В. Савостьянов⁵, З.В. Бакаева^{1,5}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Россия, 428015, г. Чебоксары, Московский пр-кт, д. 15

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

⁴ Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства, Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

⁵ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, д. 2, стр. 1

E-mail: polikarpovev12@gmail.com

Получена 16.12.2025

После рецензирования 15.05.2026

Принята к печати 19.06.2026

Цель. Разработать методику культивирования эксплантов органа Корти *in vitro* с использованием полиэтиленимина (PEI) в качестве адгезивного субстрата. В исследовании оценивалась перспективность применения PEI в качестве эффективной альтернативы существующим субстратам для культивирования образцов внутреннего уха *in vitro*.

Материалы и методы. В работе использовали экспланты органа Корти, полученные от новорождённых мышей (P1–P2). Стеклоклеточные поверхности обрабатывали раствором PEI с последующей обработкой фетальной бычьей сывороткой. Для оценки пригодности использования разработанной модели эксплантов в изучении ототоксичности проводили обработку гентамицином. В качестве ототоксического использовали изоликивиритигенин. В исследовании проводился морфологический анализ изображений, полученных с помощью конфокальной флуоресцентной микроскопии. В результате оценена выживаемость волосковых клеток после окрашивания фаллоидином, меченным Alexa Fluor 488. Проведена оценка величины стереоцилиарных углов наружных волосковых клеток.

Результаты. PEI-покрытие обеспечило надежную фиксацию эксплантов органа Корти (до 72 ч) без признаков открепления от культуральной поверхности. Образцы сохраняли прочность прикрепления через два этапа смены культуральной среды и последующие 16 циклов промывки в процессе флуоресцентного окрашивания. Морфологический анализ контрольной группы не выявил признаков токсического воздействия PEI на волосковые клетки. Органотипическая модель с использованием PEI-покрытия позволила воспроизвести классическую картину гентамицин-индуцированной ототоксичности с базально-апикальным градиентом повреждения. Впервые с помощью данной модели продемонстрирован ототоксический эффект изоликивиритигенина (1 мкМ) против гентамицин-индуцированной ототоксичности (500 мкМ), наиболее выраженный в среднем отделе улитки как для внутренних, так и для наружных волосковых клеток ($p < 0,0001$ для обоих сравнений с группой гентамицина).

Для цитирования: Е.В. Поликарпов, Е.А. Смолярчук, Е.М. Григоревских, Е.Ю. Ярошенко, С.И. Павлова, Д.А. Кудлай, К.В. Савостьянов, З.В. Бакаева. Разработка методики культивирования эксплантов органа Корти *in vitro* с использованием полиэтиленимина. *Фармация и фармакология*. 2026;14(4):326-337. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-326-337

© Е.В. Поликарпов, Е.А. Смолярчук, Е.М. Григоревских, Е.Ю. Ярошенко, С.И. Павлова, Д.А. Кудлай, К.В. Савостьянов, З.В. Бакаева, 2026

For citation: E.V. Polikarpov, E.A. Smolyarchuk, E.M. Grigorevskikh, E.Yu. Yaroshenko, S.I. Pavlova, D.A. Kudlay, K.V. Savostyanov, Z.V. Bakaeva. Development of a method for *in vitro* cultivation of Corti's organ explants using polyethyleneimine. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(4):326-337. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-326-337

Заключение. Впервые показана эффективность PEI как альтернативного субстрата для культивирования образцов внутреннего уха, продемонстрировавшего оптимальные адгезивные свойства и с отсутствием собственной токсичности. Разработанная нами методика представляет перспективный подход для исследований ототоксичности и скрининга отопротекторов.

Ключевые слова: ототоксичность; отопротекция; волосковые клетки; эксплант органа Корти; полиэтиленимин; изоликиритигенин

Список сокращений: PEI — полиэтиленимин; HBSS — сбалансированный солевой раствор Хэнкса; FBS — раствор фетальной бычьей сыворотки; ИЛГ — изоликиритигенин; НВК — наружные волосковые клетки; ВВК — внутренние волосковые клетки.

Development of a method for *in vitro* cultivation of Corti's organ explants using polyethyleneimine

E.V. Polikarpov¹, E.A. Smolyarchuk¹, E.M. Grigorevskikh¹, E.Yu. Yaroshenko¹,
S.I. Pavlova², D.A. Kudlay^{1,3,4}, K.V. Savostyanov⁵, Z.V. Bakaeva^{1,5}

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, Moscow, Russia, 119991

² Chuvash State University,
15 Moskovsky Ave., Cheboksary, Russia, 428015

³ Lomonosov Moscow State University,
1 Leninskie Gory, Bldg. 3, GSP-1, Moscow, Russia, 119991

⁴ State Research Center Institute of Immunology,
24 Kashirskoe Hwy, Moscow, Russia, 115522

⁵ National Medical Research Center for Children's Health,
2 Lomonosovsky Ave., Bldg. 1, Moscow, Russia, 119991

E-mail: polikarpovev12@gmail.com

Received 16 Dec 2025

After peer review 15 May 2026

Accepted 19 June 2026

The aim. To develop a method for *in vitro* cultivation of Corti's organ explants using polyethyleneimine (PEI) as an adhesive substrate. The study evaluated the potential of PEI as an effective alternative to existing substrates for *in vitro* cultivation of inner ear samples.

Materials and methods. Explants of Corti's organ from newborn mice (P1–P2) were used. Glass culture surfaces were treated with a PEI solution followed by treatment with fetal bovine serum. To assess the suitability of the developed explant model for ototoxicity studies, treatment with gentamicin was performed. Isoliquiritigenin was used as an otoprotector. Morphological analysis of images obtained by confocal fluorescence microscopy was conducted. The survival of hair cells after staining with phalloidin labeled with Alexa Fluor 488 was evaluated. The magnitude of stereociliary angles of outer hair cells was assessed.

Results. PEI-coating provided reliable fixation of Corti's organ explants (up to 72 h) without signs of detachment from the culture surface. The samples maintained their attachment strength through two media changes and subsequent 16 washing cycles during fluorescent staining. Morphological analysis of the control group revealed no signs of toxic effects of PEI on hair cells. The organotypic model using PEI coating reproduced the classic pattern of gentamicin-induced ototoxicity with a basal-apical gradient of damage. For the first time, this model demonstrated the otoprotective effect of isoliquiritigenin (1 μ M) against gentamicin-induced ototoxicity (500 μ M), most pronounced in the middle turn of the cochlea for both inner and outer hair cells ($p < 0.0001$ for both comparisons with the gentamicin group).

Conclusion. The efficacy of PEI as an alternative substrate for cultivating inner ear samples has been demonstrated for the first time, showing optimal adhesive properties and no inherent toxicity. The developed method represents a promising approach for ototoxicity research and otoprotector screening.

Keywords: ototoxicity; otoprotection; hair cells; Corti's organ explant; polyethyleneimine; isoliquiritigenin

Abbreviations: PEI — polyethyleneimine; HBSS — Hank's balanced salt solution; FBS — fetal bovine serum; ILG — isoliquiritigenin; OHC — outer hair cells; IHC — inner hair cells.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нарушения слуха затрагивают более 5% населения мира, что составляет около 466 млн. человек [1]. Наиболее распространённой формой этой патологии

является сенсоневральная тугоухость [2]. К её развитию могут приводить различные факторы, такие как продолжительное воздействие интенсивного шума, возрастные изменения, инфекционные и генетические заболевания [3]. Кроме того, одной из частых причин остаётся

лекарственно-индуцированная ототоксичность. Более 600 лекарственных препаратов в той или иной степени обладают ототоксичным эффектом [4]. К числу наиболее ототоксичных агентов, широко используемых в медицине, относятся аминогликозидные антибиотики, химиотерапевтические препараты на основе платины, петлевые диуретики, макролидные антибиотики и противомаларийные средства [5, 6]. Несмотря на хорошо доказанную эффективность вышеперечисленных средств в борьбе с инфекциями и злокачественными новообразованиями, применение этих препаратов сопряжено с высоким риском развития слуховых и вестибулярных расстройств. Тем не менее, в некоторых случаях польза от их применения перевешивает потенциальные риски.

Риск ототоксичности существует для всех возрастных групп. Несмотря на то, что основные ототоксичные препараты хорошо известны, распространённость этой нежелательной реакции остаётся не исследованной. Главной диагностической проблемой является позднее выявление ототоксичности, которое обычно происходит уже при сформировавшейся тяжёлой тугоухости с поражением речевых частот. Одной из причин является отсутствие настороженности в отношении отологических симптомов, поскольку они не представляют прямой угрозы для жизни пациента [7]. Однако последствия такой терапии могут существенно снизить качество жизни пациента в долгосрочной перспективе. В педиатрической практике ототоксичность является очень серьёзной проблемой, поскольку даже умеренная потеря слуха может существенно влиять на развитие речи и когнитивных навыков, такие дети испытывают трудности в обучении и социальной адаптации [8].

Отсутствуют одобренные отопротекторы для предотвращения тугоухости, вызванной аминогликозидными антибиотиками. Эти препараты остаются незаменимыми в лечении многих опасных заболеваний, таких как туберкулез, сепсис, муковисцидоз и инфекции новорождённых. Частота развития ототоксичности после терапии аминогликозидами варьирует в зависимости от дозировки, пути введения, чувствительности аудиологических тестов и других факторов, и в среднем составляет от 7 до 90%. Среди аминогликозидов уровень ототоксичности различается. Например, канамицин проявляет более выраженное кохлеотоксическое действие по сравнению со стрептомицином. Стрептомицин оказывает преимущественное вестибулотоксичное воздействие при минимальном влиянии на слух [9].

Для оценки эффективности потенциальных отопротекторов необходимы адекватные

экспериментальные модели. На сегодняшний день использование эксплантов органа Корти является незаменимым подходом в изучении ототоксичного и отопротективных эффектов веществ. При работе с эксплантами в определённой степени удаётся моделировать реальные условия их существования. Однако, несмотря на это в условиях культуральной среды происходит неизбежное изменение фенотипа клеток культивируемых тканей. В связи с этим клеточные реакции могут не полностью соответствовать наблюдаемым процессам в условиях *in vivo*. Это является основным ограничением, с которым сталкиваются исследователи при использовании модели культуры эксплантов органа Корти. Таким образом, параметры протоколов выделения и культивирования клеток могут существенно влиять на результаты экспериментов [10].

Одним из факторов успешного культивирования *in vitro* является природа адгезивного субстрата, покрывающего поверхность культуральной посуды. Выполняя роль аналога внеклеточного матрикса, такой субстрат должен быть биосовместимым и обеспечивать надёжную фиксацию образца [11]. Необходимо, чтобы образцы оставались прикрепленными к культуральной посуде, выдерживая многократные этапы промывки, при которых возникает сдвигающие силы. Проблема открепления и «всплытия» при культивировании остается важной методологической проблемой при работе с эксплантами внутреннего уха [12]. Для покрытия чаще всего используют положительно заряженные полимеры, такие как поли-L/D-лизин, поли-L-орнитин, а также очищенные молекулы — коллаген, ламинин [12, 13]. Также широко применяются коммерчески доступные клеточные клеи [14]. Тем не менее продолжается поиск более эффективных решений для улучшения прикрепления эксплантов и сохранения их целостности в процессе культивирования.

В основе данной работы лежит разработка методики культивирования эксплантов органа Корти *in vitro* с использованием полиэтиленimina (PEI) в качестве адгезивного субстрата. PEI показал пригодность и высокую адгезивную активность при использовании в других *in vitro* системах [15, 16].

В связи с этим **ЦЕЛЬЮ** исследования была оценка перспективности применения PEI в качестве эффективной альтернативы существующим субстратам для работы с объектами внутреннего уха.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

Новорождённых мышей (P1–P2) линии C57BL/6 получали и содержали в виварии Института биологии гена РАН (ИБГ РАН) в условиях постоянного

доступа к воде и пище. Температуру воздуха поддерживали в диапазоне 22–24°C, световой цикл (день/ночь) — 14/10 ч. В экспериментах использовали 12 мышей-самцов на 1–2-й день после рождения (P1–P2). До момента начала эксперимента детёныши содержались с самкой на естественном вскармливании.

Эксперименты на животных проводились в соответствии с этическими принципами и нормативными документами, рекомендованными Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях, а также Правилами надлежащей лабораторной практики, утверждёнными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н от 4 января 2016 года. Протокол исследования одобрен ЛНЭК ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, протокол № 05 от 15 мая 2025 г.

Подготовка хирургического инструментария и лабораторной посуды

Стерилизация микрохирургических инструментов, предназначенных для препарирования костных структур черепа и вскрытия костной капсулы улитки, а также покровных стекол (14 мм), проводилась путём автоклавирования. Асептическая обработка вспомогательных инструментов и рабочих поверхностей осуществлялась с использованием 70% водного раствора этанола. Микродиссекцию поверхности улитки проводили при помощи микродиссекционного ножа (Fine Science Tools, № 10056-12) и микропинцетов Dumont #4 (Fine Science Tools, № 11241-30), Dumont #55 (Fine Science Tools, № 11295-51). Для изоляции улитки в целом и кортиева органа из толщи височной кости проводилась предварительная подготовка стерильных чашек Петри (Greiner Bio-One, № 627160), в которые наливали охлаждённый сбалансированный солевой раствор Хэнкса (HBSS), не содержащий ионов кальция и магния (pH=7,4; Gibco, Thermo Fisher Scientific, № 14185-052). Для повышения жизнеспособности тканей в процессе длительной диссекции осуществлялось хранение чашек с образцами на охлаждённой поверхности с использованием хладагента на протяжении всей процедуры. С целью обеспечения надёжной фиксации эксплантов органа Корти проводилась обработка покровных стекол (Ted Pella, № 26023) PEI (Sigma-Aldrich, № P3143). Покровные стёкла предварительно размещали в лунках конфокальных чашек. На первом этапе на покровные стекла наносили 200 мкл раствора PEI в концентрации 1 мг/мл, после чего их инкубировали в течение 1 ч при комнатной

температуре для создания слоя, способствующего адгезии эксплантов. По истечении указанного времени проводили двукратную отмывку стекол деионизованной водой для полного удаления не связавшегося с поверхностью полимера. На заключительном этапе подготовки подложек для непосредственного улучшения адгезивных свойств и повышения биосовместимости каждое покровное стекло покрывали 200 мкл 10% раствора фетальной бычьей сыворотки (FBS) в солевом растворе HBSS, содержащем кальций и магний, с последующей инкубацией в течение 2 ч.

Процедура изоляции улитки

Для изоляции улитки проводили декапитацию особей с последующим помещением головы в стерильную чашку Петри. Для предотвращения контаминации образцов проводилась наружная обработка головы 70% водным раствором этанола. После этого голову переносили в чашку для препарирования, содержащую 3 мл охлаждённого раствора HBSS, где осуществлялись все последующие манипуляции. На следующем этапе производилось удаление кожи и мягких тканей, покрывающих свод черепа, для чего использовалось хирургическое лезвие или пружинные ножницы. Затем, с применением того же хирургического лезвия, выполнялось осторожное вскрытие черепной коробки по линии сагиттального шва. После обеспечения доступа к полости черепа, для осторожного отделения головного мозга от костных структур черепа и визуализации улиток использовался микрохирургический шпатель. С помощью стереоскопического микроскопа (Olympus SZX7, Olympus Corporation, Япония, увеличение 8х–16х) определялась локализация отических капсул. С помощью микропинцета Dumont #4 и микрохирургического ножа проводилось рассечение синхондрозов и швов черепа для изоляции улиток [17].

Препарирование поверхностей улитки

На протяжении всего этапа препарирования поверхностей улитки использовался микропинцет Dumont #55. Производилось удаление хрящевой стенки лабиринта улитки. Далее осуществляли отделение органа Корти с сосудистой полоской от модиолуса. Сосудистая полоска аккуратно удалялась от кортиева органа, затем аккуратно удалялись тикториальная и рейснерова мембраны. Выделенный кортиев орган с помощью микрохирургического ножа делили на три равные части, соответствующие базальному, среднему и апикальному отделам. Образцы с помощью пипетки и носика на 200 мл переносились на покровное стекло в конфокальной чашке с культуральной средой.

Культивирование экспланта органа Корти

Экспланты культивировали в среде DMEM/F12 (Gibco, Thermo Fisher Scientific, № 11320033) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS) (Gibco, Thermo Fisher Scientific, № A5256701), 1× Глутамакса (Gibco, Thermo Fisher Scientific, № 35050061) и 134 мкМ ампициллина (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, № 11593-027). Образцы помещали на покровные стёкла, предварительно покрытые водным раствором полиэтиленимина (PEI, 1 мг/мл) (Sigma-Aldrich, № P3143). Позицию эксплантов контролировали под стереоскопическим микроскопом (Olympus SZX7, Olympus Corporation, Япония), добиваясь чёткой визуализации трёх рядов наружных и одного ряда внутренних волосковых клеток (при увеличении 56×). Для улучшения адгезии экспланта к покрытию использовали метод кратковременного удаления среды: культуральную жидкость полностью удаляли из культуральной чашки (Mattek, № P35G-1.5-14-C). Этот шаг способствовал плотному прилеганию экспланта к поверхности, после чего среду немедленно возвращали. Чашки с закреплёнными эксплантами инкубировали в CO₂-инкубаторе (37°C, 5% CO₂) в течение 24 ч перед началом обработки исследуемыми веществами (Рис. 1).

Обработка эксплантов исследуемыми веществами

Для получения стоковых растворов гентамицин (ПанЭко, № A011) растворяли в деионизированной воде, изоликиритигенин (ИЛГ) (чистота 98%, Xi'An YiyangBio-Tech Co., Китай) — в ДМСО. Стоковые растворы стерилизовали фильтрацией через мембранный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм и разбавляли в культуральной среде до нужной концентрации. Для однократной обработки эксплантов исследуемыми веществами культуральную среду аккуратно удаляли из культуральной чашки, где находились образцы на покровном стекле. Затем в чашку осторожно добавляли 2 мл культуральной жидкости с исследуемыми веществами — гентамицин (500 мкМ) или гентамицин (500 мкМ) с ИЛГ (1 мкМ), стараясь избежать открепления эксплантов с поверхности стекла. Экспланты в контрольной группе подвергались аналогичной процедуре, но без обработки исследуемыми веществами. Экспланты контрольной и исследуемых групп инкубировали в CO₂-инкубаторе (37°C, 5% CO₂) в течение 24 ч. Концентрация гентамицина (500 мкМ), вызывающая потерю внутренних (ВБК) или наружных волосковых клеток (НБК), определена в предыдущих работах [18]. Также предполагалось, что концентрация ИЛГ (1 мкМ) будет вызывать отопротекторный эффект по аналогии с нейпроптецией, которая определена нами ранее [19].

Окрашивание эксплантов фаллоидином и визуализация волосковых клеток

Спустя 24 часа после обработки эксплантов органа Корти исследуемыми веществами их окрашивали фаллоидином (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, № A12379) для визуализации актиновых филаментов в стереоцилиях внутренних и наружных волосковых клеток. Экспланты фиксировали в 10% растворе формальдегида в течение 30 минут, пермеабелизировали 0,1% раствором Triton X-100 (Sigma-Aldrich, № X100) на PBS (Sigma-Aldrich, № P4417-100TAB) в течение 15 минут и блокировали 1% раствором BSA (Sigma-Aldrich, № A7906-10G) на PBS в течение 20 минут при комнатной температуре. Окрашивание эксплантов фаллоидином проводили путем инкубации эксплантов в растворе красителя в течение 30 минут при комнатной температуре. После этого образцы отмывали PBS. Конфокальную микроскопию проводили на микроскопе Nikon Eclipse Ti2 с использованием объектива Nikon S Plan Fluor ELWD 20×/0.45 (Nikon Instruments Inc., Япония). Съёмка проводилась с использованием программного обеспечения NIS-Elements.

Подсчёт волосковых клеток и измерение значения стереоцилиарных углов

Количество внутренних и наружных волосковых клеток подсчитывали на участках базиллярной мембраны длиной 100 мкм. Для каждого экспланта анализ проводили в трёх случайно выбранных областях, после чего рассчитывали среднее значение для одного экспланта. В эксперименте использовали по 8 эксплантов для каждой экспериментальной группы. Погибшие волосковые клетки отсутствовали в рядах как внутренних, так и внешних волосковых клеток. Для оценки ультраструктуры волосковых клеток применялось измерение стереоцилиарных углов наружных волосковых клеток в программном обеспечении ImageJ 1.54p. Углы V-образных стереоцилиарных пучков измерены путём проведения двух линий вдоль медиальной стороны пучков.

Статистический анализ

Для сравнения данных между группами использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). При обнаружении статистически значимых различий проводили попарное сравнение групп с помощью пост-хок теста Тьюки. Данные представлены в виде среднего (M) ± стандартное отклонение (SD). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка адгезивных свойств PEI-покрытия

Экспланты культивировали в течение 72 ч в среде DMEM/F12, содержащей 10% FBS, Glutamax (1×) и 134 мкМ ампициллина. Использование PEI в качестве покрытия обеспечивало

решение ключевой методической задачи — надёжного закрепления эксплантов на поверхности культуральной посуды. Благодаря образованию прочной связи, образцы оставались стабильно зафиксированными в процессе инкубирования и многочисленных промывок растворами на этапах смены среды и флуоресцентного окрашивания. В нашей работе продемонстрирована окраска фаллоидином, на что потребовалось около 16 циклов промывки для одной конфокальной чашки. Экспланты оставались стабильно закреплёнными на протяжении всего срока культивирования (до 3 дней). В ходе экспериментов не наблюдалось смещения или всплытия эксплантов, что не только предотвратило потерю биологического материала, но и минимизировало механические повреждения, обеспечив сохранность волосковых клеток.

Влияния PEI-покрытия на жизнеспособность и ультраструктурную организацию волосковых клеток

Жизнеспособность и структурная целостность волосковых клеток подтверждались сохранением чётко организованных рядов как BVK, так и HBK, окрашенных фаллоидином с меткой AlexaFluor 488. Критически важным результатом стало отсутствие каких-либо признаков токсического воздействия PEI на сенсорные волосковые клетки. У подавляющего большинства проанализированных волосковых клеток в контрольной группе не наблюдалось признаков дегенерации. Морфологический анализ показал неизменную ультраструктуру клеток. Характерная V-образная форма кутикулярной пластинки оставалась интактной, а стереоцилии сохраняли своё нормальное строение и ориентацию (Рис. 2А). Это соответствует морфологической норме, что свидетельствует об адекватности предложенной модели культивирования. Для оценки пространственной организации стереоцилий измеряли углы их V-образного пучка в трёх анатомических отделах улитки (апикальном, среднем, базальном), каждый из которых содержал три ряда HBK. Статистический анализ включал два этапа. На первом этапе с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) установили отсутствие значимых различий между рядами HBK (1, 2, 3) внутри каждого из отделов (для всех отделов $p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии разницы в значении углов, образованных V-образным пучком стереоцилий внутри отделов (см. Рис. 2А). На втором этапе, после объединения данных по рядам, сравнивали средние значения углов между отделами. Однофакторный дисперсионный анализ выявил статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Последующий пост-хок анализ с применением критерия Тьюки подтвердил наличие статистически значимых различий между всеми тремя отделами ($p < 0,001$

для одного и $p < 0,0001$ для двух остальных попарных сравнений). Таким образом, нами установлен чёткий базально-апикальный градиент: угол V-образного пучка стереоцилий закономерно увеличивался от апикального отдела к базальному (Рис. 2Б).

Гентамицин-индуцированная ототоксичность и отопротекторный эффект изоликивритигенина

Воздействие 500 мкМ гентамицина в течение 24 часов вызывало выраженные дегенеративные изменения в эксплантах органа Корти в сравнении с контрольной группой (Рис. 3А, 3Г, 3Ж). Гентамицин-индуцированная токсичность проявлялась массовой потерей как HBK, так и BVK (Рис. 3Б, 3Д, 3З). В ответ на гентамицин потеря HBK происходила по градиенту от базального завитка улитки к апикальному, причем HBK базального завитка проявляли себя как наиболее чувствительные (см. Рис. 3З), а HBK апикального завитка — наименее чувствительные (см. Рис. 3Б). Конфокальная микроскопия выявила значительное нарушение морфологии волосковых клеток: отмечались разрушение стереоцилий и дезинтеграция V-образных пучков. Количественный анализ, проводимый путём ручного подсчёта, подтвердил достоверное снижение количества волосковых клеток при обработке гентамицином по сравнению с контрольной группой, культивировавшейся в среде без гентамицина. Сочетанное применение 1 мкМ ИЛГ и 500 мкМ гентамицина продемонстрировало выраженный отопротекторный эффект. В группе комбинированной обработки морфология сенсорного эпителия существенно сохранена по сравнению с группой, получавшей только гентамицин во всех завитках улитки. Наблюдалось сохранение целостности рядов волосковых клеток (Рис. 3В, 3Е, 3И). Однако стереоцилиарные пучки в группе гентамицина и ИЛГ не сохраняли характерную V-образную организацию.

Количественная оценка выживаемости волосковых клеток показала, что ИЛГ повышал количество сохраненных клеток, снижая уровень их гибели, индуцированной гентамицином. На рисунке 4 изображены количественные данные BVK (Рис. 4А) и HBK (Рис. 4Б) для апикального, среднего и базального отделов улитки.

В апикальном отделе количество BVK в контрольной группе составило $13,0 \pm 0,8$. Обработка гентамицином не приводила к достоверной потере BVK: в группе «Гентамицин» их количество составило $11,1 \pm 1,2$, в группе «Гентамицин+ИЛГ» — $13,6 \pm 1,1$. В то же время гентамицин вызывал значительную потерю числа HBK до $31,1 \pm 1,7$ ($p < 0,0001$ по сравнению с контролем), однако в группе с ИЛГ отмечалось практически полное сохранение HBK ($43,4 \pm 2,8$; $p < 0,0001$ по сравнению с гентамицином).

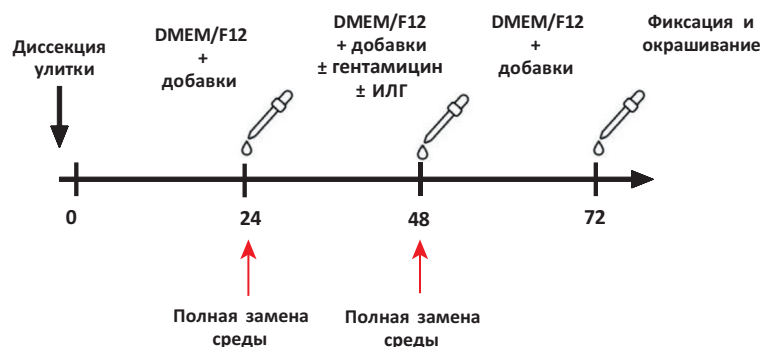


Рисунок 1 — Временная шкала эксперимента, отображающая последовательность и продолжительность различных воздействий в культуре эксплантов органа Корти.

Примечание: культуральная среда для эксплантов состоит из питательной среды DMEM/F12 и добавок — фетальная бычья сыворотка 10% (FBS), GlutaMax, ампициллин. Каждые 24 часа образцы подвергались механическому воздействию, связанному со сменой культуральной среды. Окончательный этап фиксации и окрашивания включал в себя 16 циклов промывки образцов. Общее число циклов составило 18.

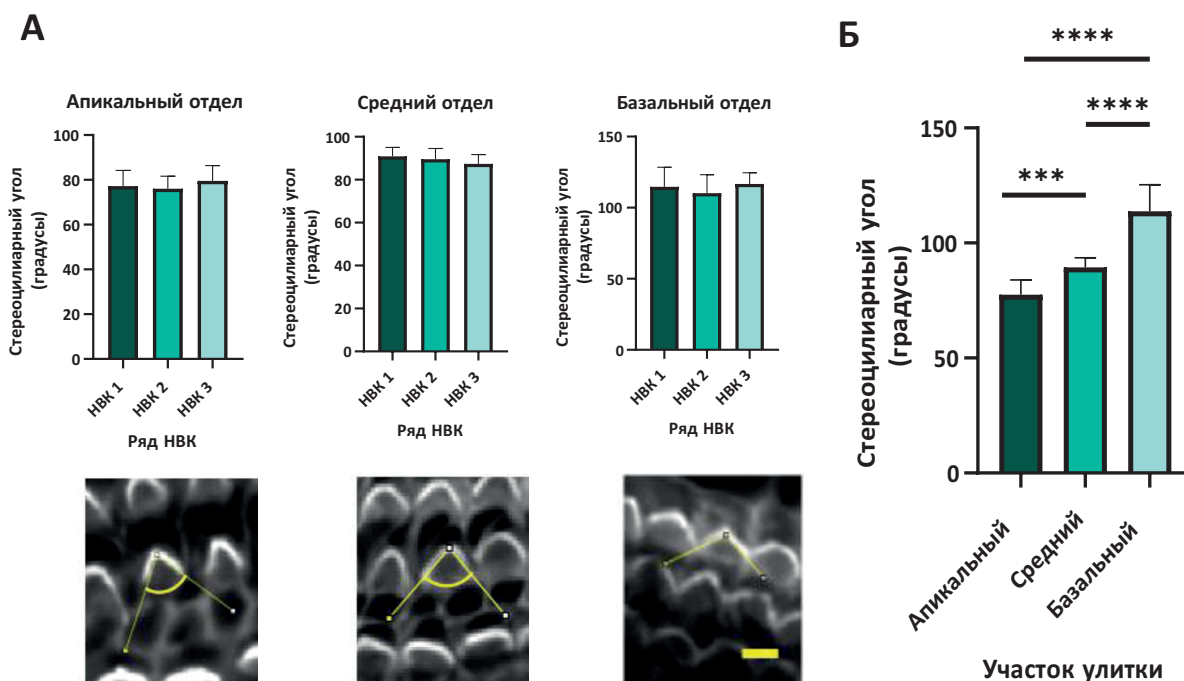


Рисунок 2 — Количественный анализ стереоцилиарного угла наружных волосковых клеток.

Примечание: А — значения углов в пределах каждого отдела; Б — сравнение средних значений между отделами; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$; НВК — наружные волосковые клетки; НВК 1–3 — ряды наружных волосковых клеток. Масштабная линейка 5 мкм.

В среднем отделе в контрольной группе количество ВВК составляло $12,9 \pm 2,0$. Применение гентамицина вызывало резкую гибель ВВК, снижая их количество до $2,0 \pm 1,3$ ($p < 0,0001$). Защитный эффект ИЛГ был выраженным: в группе «Гентамицин+ИЛГ» количество ВВК достоверно выше и составляло $10,8 \pm 1,0$ ($p < 0,0001$ по сравнению с гентамицином). Аналогичная динамика наблюдалась для НВК: контроль — $39,8 \pm 7,1$, гентамицин — $16,5 \pm 1,6$ ($p < 0,0001$ по сравнению с контролем), гентамицин+ИЛГ — $30,0 \pm 1,3$ ($p < 0,0001$ по сравнению с гентамицином).

Наиболее выраженные повреждения наблюдались в базальном отделе. Количество ВВК в контроле — $13,2 \pm 0,7$. В группе «Гентамицин»

наблюдалась полная потеря ВВК ($p < 0,0001$ по сравнению с контролем), тогда как на фоне применения ИЛГ выживаемость клеток частично сохранена ($5,8 \pm 1,6$) ($p < 0,0001$ по сравнению с группой гентамицина). Количество НВК в контроле составляло $42,6 \pm 3,1$. Гентамицин приводил к их полной гибели ($p < 0,0001$ по сравнению с контролем), в то время как в группе «Гентамицин+ИЛГ» сохранялось $3,5 \pm 1,3$ НВК ($p < 0,01$ по сравнению с гентамицином).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ИЛГ в концентрации 1 мкМ обладает способностью защищать волосковые клетки органа Корти от ототоксического действия 500 мкМ гентамицина в условиях *in vitro*.

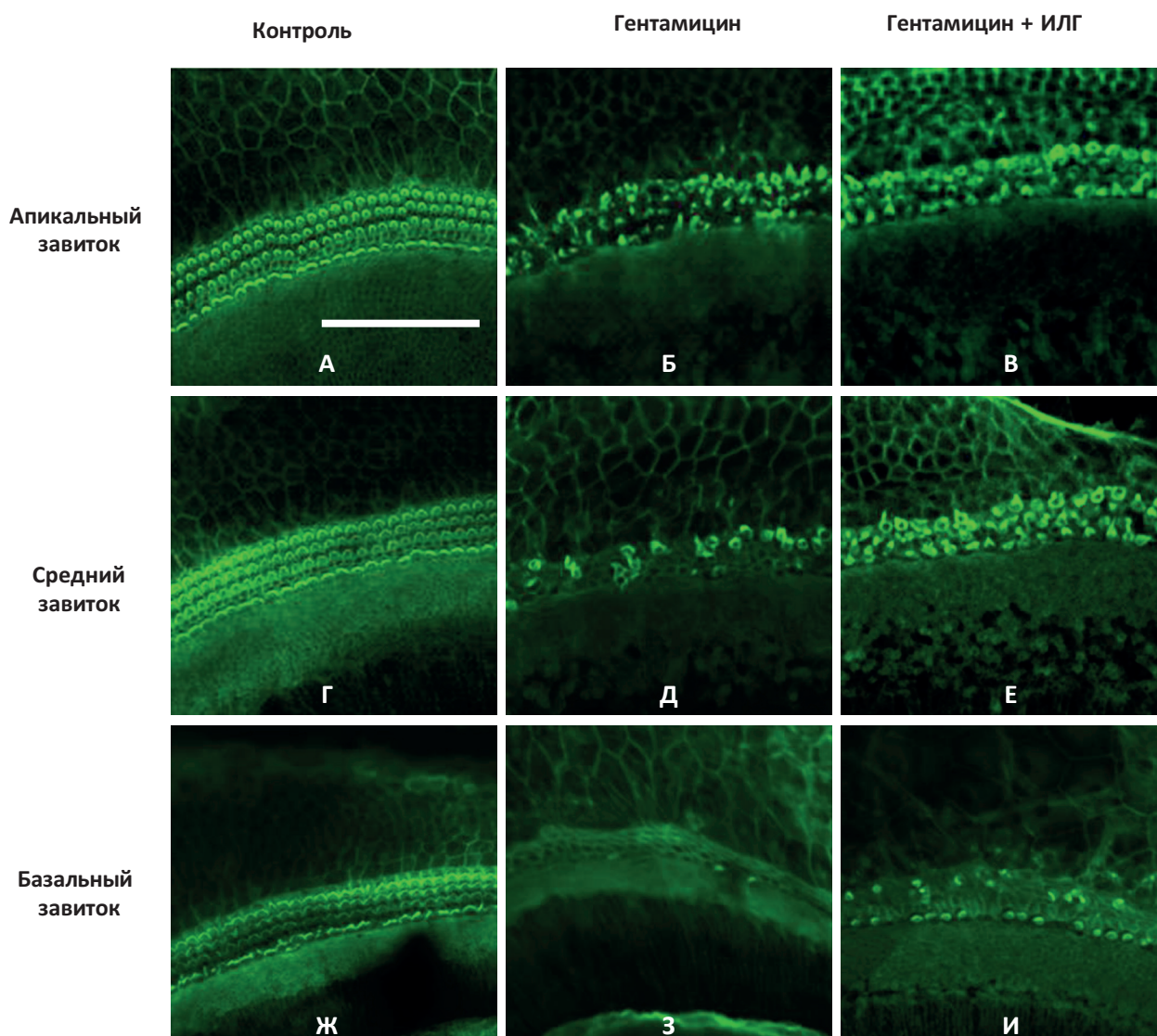


Рисунок 3 — Микроскопические изображения эксплантов органа Корти, окрашенных фаллоидином.

Примечание: представлены апикальные (А–В), средние (Г–Е) и базальные (Ж–И) области.

Обработка гентамицином (500 мкМ) вызывает массивную потерю внутренних и наружных волосковых клеток по сравнению с контролем. Сочетанное применение гентамицина и изоликвиригенина обеспечивает статистически значимое сохранение волосковых клеток. Масштабная линейка 100 мкм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушение слуха, вызванное ототоксичными препаратами, может быть, как обратимым, так и необратимым. Необратимая тугоухость развивается в случае гибели волосковых клеток и нейронов спирального ганглия, которые не способны к регенерации у взрослых млекопитающих. Именно с этим связан необратимый характер нарушения слуха для препаратов платины и аминогликозидных антибиотиков [7]. До конца не изучены ключевые пути гибели клеток внутреннего уха при развитии ототоксичности. В связи с этим активно изучаются механизмы ототоксичности и ведутся поиски соединений с отопротективными свойствами [20, 21]. На сегодняшний день лекарственный препарат на основе тиосульфата натрия остаётся

единственным клинически одобренным отопротекторным средством во всем мире, специально предназначенным для предотвращения ототоксичности, вызванной цисплатином.

За последнее десятилетие в области культивирования волосковых клеток внутреннего уха млекопитающих *in vitro* достигнут определённый прогресс, и на сегодняшний день опубликованы различные системы культивирования. Культуральная среда является сложной многокомпонентной системой, имитирующей условия *in vivo* для слухового сенсорного эпителия. Для этого используют питательные среды с различными добавками, в том числе и ростовыми факторами [13]. Одной из проблем при культивировании эксплантов внутреннего уха

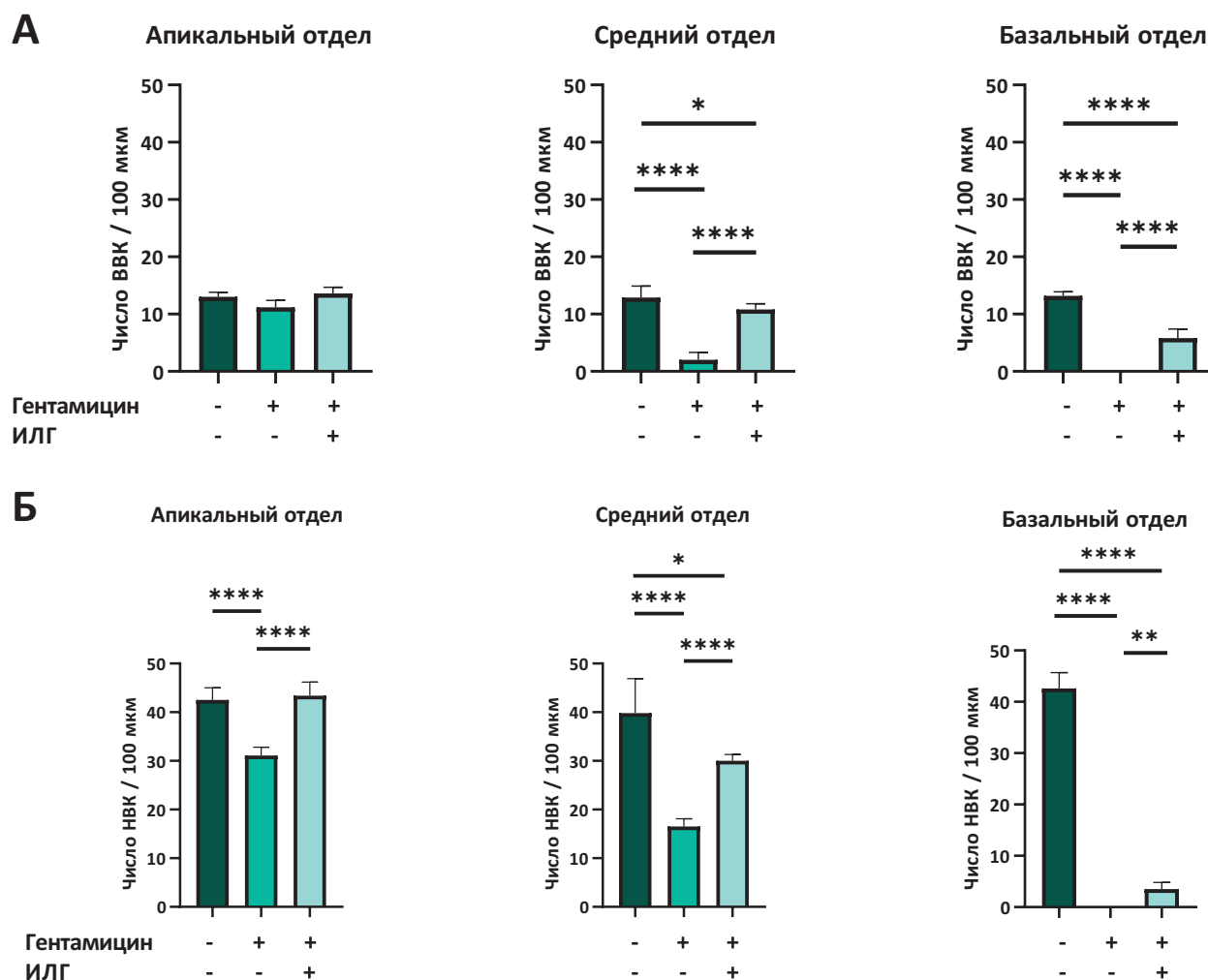


Рисунок 4 — Количественная оценка защитного эффекта изоликвиригенина против гентамицин-индуцированной ототоксичности.

Примечание: А — внутренние волосковые клетки, Б — наружные волосковые клетки. Столбчатая диаграмма показывает количество волосковых клеток в различных экспериментальных группах на 100 мкм базиллярной мембраны. Плотность волосковых клеток была подсчитана на отрезках базиллярной мембраны длиной 100 мкм. Статистическую значимость определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим тестом Тьюки; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; **** — $p < 0,0001$ между соответствующими группами.

является предотвращение отслоения и всплывания, что влияет на их целостность, реакцию на экспериментальные воздействия и последующее исследование клеток [12]. Несмотря на то, что для адгезии эксплантов органа Корти традиционно используются природные компоненты матрикса (например, коллаген, ламинин и фибронектин) или полиаминокислотные субстраты (например, поли-D/L-лизин, поли-D/L-орнитин), поиск новых альтернатив остаётся актуальным [13, 14]. В настоящем исследовании мы показываем, что синтетический PEI может также успешно использоваться в качестве адгезионного покрытия для культивирования эксплантов органа Корти.

PEI представляет собой синтетический катионный полимер с большим количеством положительных зарядов при физиологическом уровне pH. В отличие от поли-лизина

и поли-орнитина, PEI не содержит пептидных связей, что делает его чрезвычайно устойчивым к протеолизу [22]. Одним из выделяющих его преимуществ является сильная адгезионная активность, что показано в сравнительных исследованиях с другими субстратами для прикрепления [15]. Свойства PEI как субстрата для адгезии клеточных культур хорошо изучены, и он широко применяется с этой целью. Однако до сих пор нет сообщений о его использовании для культивирования эксплантов органа Корти. В нашей работе PEI успешно обеспечивал прикрепление эксплантов к культуральной поверхности. При этом важно показать, что PEI как компонент культуральной системы не является дополнительным повреждающим фактором. В контексте изучения ототоксичности и отопротекции важно, чтобы сам адгезионный субстрат не влиял на выживаемость и морфологию клеток в течение

всего периода культивирования. В этом случае повреждение и гибель волосковых клеток можно однозначно связать с действием исследуемого ототоксина. Волосковые клетки в контрольной группе сохраняли морфологические характеристики, что оценивалось по сохранности стереоцилиарных пучков и значениям, образованным ими стереоцилиарных углов. Отсутствовала дезорганизация и фрагментация стереоцилиарных пучков. Морфологическая особенность в виде уменьшения стереоцилиарного угла от базального до апикального участка соответствовала норме [23]. Это свидетельствует об отсутствии влияния PEI-покрытия на ультраструктурные особенности морфологии и токсичности в отношении волосковых клеток.

В нашем исследовании продемонстрировано, что оптимизированная нами с использованием PEI-покрытия органотипическая культура применима для изучения ототоксичности и отопротекции. Изучено поведение культуры эксплантов органа Корти, полученных по оптимизированному протоколу, в условиях гентамицин-индуцированной ототоксичности. Гентамицин является стандартным подходом для моделирования аминокликозидной ототоксичности на эксплантах органа Корти *in vitro* и применяется в исследованиях отопротекторной активности веществ [24]. В нашем эксперименте наблюдался характерный паттерн повреждения волосковых клеток, проявляющийся в виде выраженного базально-апикального градиента. Таким образом, оптимизированная органотипическая экспериментальная модель корректно воспроизводит типичные характеристики гентамицин-индуцированного повреждения, что является необходимым условием для её использования в фармакологических исследованиях.

Убедившись, что модель эксплантов органа Корти корректно воспроизводит гентамицин-индуцированную ототоксичность, мы применили её для изучения потенциальных отопротекторных свойств ИЛГ. Изоликувиритигенин (ИЛГ) — природный флавоноид, привлекающий внимание благодаря своей широкой биологической активности, включая противовоспалительные и антиоксидантные свойства. Он демонстрирует нейропротективные свойства, что установлено ранее [19]. В исследовании Y. Chen и соавт. показано, что ИЛГ обладает отопротективными свойствами в модели цисплатиновой ототоксичности [25]. В настоящем исследовании впервые показано, что ИЛГ обладает также выраженным протекторным действием в отношении волосковых клеток органа Корти в условиях гентамицин-индуцированного повреждения. Аминокликозидные антибиотики увеличивают продукцию АФК при попадании в волосковую клетку через механотрансдукционные каналы,

что в конечном итоге приводит к перекисному окислению липидов и активации проапоптотических путей гибели волосковой клетки [9]. Соответственно, предположительным механизмом отопротекторного эффекта ИЛГ в данном случае может быть снижение окислительного стресса в волосковых клетках, благодаря активации сигнального пути Nrf-2 [26]. Nrf-2 отвечает за цитопротекцию, регулируя экспрессию множества белков антиоксидантной системы клетки. Таким образом, ИЛГ может представлять собой перспективный подход по предотвращению аминокликозидной ототоксичности.

Ограничения исследования

В представленной работе использовали режим относительно краткосрочного культивирования эксплантов органа Корти (до 72 часов). В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить морфофункциональные характеристики волосковых клеток при более долгосрочном культивировании с адгезионным покрытием на основе PEI. Остаётся неясным уровень экспрессии ионных каналов и рецепторов в данных условиях культивирования, что имеет принципиальное значение для интерпретации электрофизиологических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования разработана методика культивирования *in vitro* эксплантов органа Корти с использованием PEI в качестве адгезивного субстрата. Впервые показано, что синтетический PEI является эффективным субстратом для надёжной фиксации тканевых эксплантов органа Корти. Продemonстрирована его устойчивость к многочисленным промывкам, что критически важно в процессе культивирования и для подготовки образцов к исследованию с использованием флуоресцентной микроскопии. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что PEI представляет собой перспективную и эффективную альтернативу традиционно используемым адгезивным субстратам для исследования образцов внутреннего уха. Разработанный метод может быть применим для решения актуальных научных задач, что подтверждено на модели гентамицин-индуцированной ототоксичности и оценки отопротекторного эффекта ИЛГ.

Разработанная модель культивирования эксплантов органа Корти на PEI-покрытии создает основу для решения ряда перспективных задач. Обладая сильными адгезионными свойствами, данный субстрат может быть эффективно применён в методиках по изучению ототоксичности, отопротекции, регенерации структур внутреннего уха.

БЛАГОДАРНОСТИ

Благодарим Центр коллективного пользования Института биологии гена РАН за предоставленных для исследования животных.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда поддержки молодых учёных имени Геннадия Комиссарова и Министерства здравоохранения Российской Федерации, проект № АААА19-119012590191-3. Оборудование для исследования было приобретено в рамках гранта в виде субсидии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по программе обновления инструментальной базы НИОКР (внутренний номер 08-07-S6/2021/82930).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.В. Поликарпов — определение концепции, разработка методологии, проведение исследования, валидация, написание черновика рукописи; Е.А. Смолярчук — работа с данными, администрирование проекта; Е.М. Григоревских — валидация; Е.Ю. Ярошенко — проведение исследования; С.И. Павлова — работа с данными; Д.А. Кудлай — пересмотр и редактирование рукописи; К.В. Савостьянов — администрирование проекта, привлечение финансирования; З.В. Бакаева — определение концепции, разработка методологии, проведение исследования, работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи, научное руководство.

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. Chadha S., Kamenov K., Cieza A. The World Report on Hearing, 2021 // Bull World Health Organ. — 2021. — Vol. 99, No. 4. — P. 242–242A. DOI: 10.2471/BLT.21.285643
2. Sheffield A.M., Smith R.J.H. The Epidemiology of Deafness // Cold Spring Harb Perspect Med. — 2019. — Vol. 9, No. 9. — P. a033258. DOI: 10.1101/cshperspect.a033258
3. Tripathi P., Deshmukh P. Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Review // Cureus. — 2022. — Vol. 14, No. 9. — P. e29458. DOI: 10.7759/cureus.29458
4. Ganesan P., Schmiedge J., Manchaiah V., Swapna S., Dhandayutham S., Kothandaraman P.P. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment // J Audiol Otol. — 2018. — Vol. 22, No. 2. — P. 59–68. DOI: 10.7874/jao.2017.00360
5. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю., Переверзев А.П. Лекарственно-индуцированная тугоухость как проявление лекарственно-индуцированной ототоксичности // Вестник оториноларингологии. — 2019 — Т.4, № 84. — С. 72–80. DOI: 10.17116/otorino20198404172. EDN: FNAVOC
6. Padelou M.P., Byelyayeva L., Malmström S., Pucheu S., Peytavy M., Laullier H., Hodges D.B. Jr, Tzafirri A.R., Naert G. Ototoxicity: A High Risk to Auditory Function That Needs to Be Monitored in Drug Development // Mol Neurosci. — 2024. — Vol. 17. — P. 1379743. DOI: 10.3389/fnmol.2024.1379743
7. Reynard P., Thai-Van H. Drug-induced hearing loss: Listening to the latest advances // Therapie. — 2024. Vol. 79, No. 2. — P. 283–295. DOI: 10.1016/j.therap.2023.10.011
8. Phillips O.R., Baguley D.M., Pearson S.E., Akeroyd M.A. The long-term impacts of hearing loss, tinnitus and poor balance on the quality of life of people living with and beyond cancer after platinum-based chemotherapy: literature review // J Cancer Surviv. — 2023. — Vol. 17, No. 1. — P. 40–58. DOI: 10.1007/s11764-022-01314-9.
9. Шубникова Е.В., Вельц Н.Ю. Ототоксичность аминогликозидов: современные представления // Антибиотики и химиотерапия. — 2022. — Т. 67, № 11–12. — С. 79–90. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-79-90. EDN: FVHSRQ
10. Frisch S.M., Francis H. Disruption of Epithelial Cell-Matrix Interactions Induces Apoptosis // J Cell Biol. — 1994. — Vol. 124, No. 4. — P. 619–626. DOI: 10.1083/jcb.124.4.619
11. Freshney R.I. Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique and Specialized Applications. 6th ed. — Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2010. — 732 p. DOI: 10.1002/9780470649367
12. Levano S., Lu Y., Cortada M., Bodmer D. Whole Neonatal Cochlear Explants as an In Vitro Model // J Vis Exp. — 2023. — No. 197. DOI: 10.3791/65160
13. Zhang L.W., Cang X.H., Chen Y., Guan M.X. In Vitro Culture of Mammalian Inner Ear Hair Cells // J Zhejiang Univ-Sci B. — 2019. — Vol. 20, No. 2. — P. 170–179. DOI: 10.1631/jzus.B1700613
14. Landegger L.D., Dilwali S., Stankovic K.M. Neonatal Murine Cochlear Explant Technique as an In Vitro Screening Tool in Hearing Research // J Vis Exp. — 2017. — No. 124. — P. 55704. DOI: 10.3791/55704
15. Vanha A.R., Govindaraju S., Parsa K.V., Jasti M., González-García M., Ballester R.P. Use of Polyethyleneimine Polymer in Cell Culture as Attachment Factor and Lipofection Enhancer // BMC Biotechnol. — 2004. — Vol. 4. — P. 23. DOI: 10.1186/1472-6750-4-23
16. Bledi Y., Domb A.J., Linial M. Culturing Neuronal Cells on Surfaces Coated by a Novel Polyethyleneimine-Based Polymer // Brain Res Protoc. — 2000. — Vol. 5, No. 3. — P. 282–289. DOI: 10.1016/S1385-299X(00)00024-6
17. Polikarpov E.V., Kozin S.V., Smolyarchuk E., Savostyanov K., Mironov A.V., Sologova S., Chasovnikova V.V., Ereemeeva K.V., Fisenko A., Kudlay D., Bakaeva Z.

- Cochlear isolation in neonatal mice for *in vitro* and *ex vivo* models: an anatomical landmark-based protocol // Front Pharmacol. – 2026. – Vol. 17. – P. 1727526. DOI: 10.3389/fphar.2026.1727526
18. Gao K., Ding D., Sun H., Roth J., Salvi R. Kanamycin Damages Early Postnatal, but Not Adult Spiral Ganglion Neurons // Neurotox Res. – 2017. – Vol. 32, No. 4. – P. 603–613. DOI: 10.1007/s12640-017-9773-2
 19. Zgodova A., Pavlova S., Nekrasova A., Boyarkin D., Pinelis V., Surin A., Bakaeva Z. Isoliquiritigenin Protects Neuronal Cells against Glutamate Excitotoxicity // Membranes – 2022. – Vol. 12, No. 11. – P. 1052. DOI: 10.3390/membranes12111052
 20. Zhang B., Hu Y., Du H., Han S., Ren L., Cheng H., Wang Y., Gao X., Zheng S., Cui Q., Tian L., Liu T., Sun J., Chai R. Tissue Engineering Strategies for Spiral Ganglion Neuron Protection and Regeneration // J Nanobiotechnology. – 2024. – Vol. 22, No. 1. – P. 458. DOI: 10.1186/s12951-024-02742-8
 21. Qi J., Huang W., Lu Y., Yang X., Zhou Y., Chen T., Wang X., Yu Y., Sun J.Q., Chai R. Stem Cell-Based Hair Cell Regeneration and Therapy in the Inner Ear // Neurosci Bull. – 2024. – Vol. 40, No. 1. – P. 113–126. DOI: 10.1007/s12264-023-01130-w
 22. Yang M., You D., Liu G., Lu Y., Yang G., O'Brien T., Henshall D.C., Hardiman O., Cai L., Liu M., Shen S. Polyethyleneimine Facilitates the Growth and Electrophysiological Characterization of iPSC-Derived Motor Neurons // Sci Rep. – 2024. – Vol. 14, No. 1. – P. 26106. DOI: 10.1038/s41598-024-77710-1
 23. Son E.J., Wu L., Yoon H., Kim S., Choi J.Y., Bok J. Developmental gene expression profiling along the tonotopic axis of the mouse cochlea // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, No. 7. – P. e40735. DOI: 10.1371/journal.pone.0040735
 24. Draf C., Wyrick T., Chavez E., Pak K., Kurabi A., Leichtle A., Dazert S., Ryan A.F. A Screen of Autophagy Compounds Implicates the Proteasome in Mammalian Aminoglycoside-Induced Hair Cell Damage // Front. Cell Dev. Biol. – 2021. – Vol. 9. – P. 762751. DOI: 10.3389/fcell.2021.762751
 25. Chen Y., Luo X., Deng Y., Zhu G., Chu X., Zhu J., Shao S., Zhang L., Chen X., Chen Y., Lin C., Ge G., Wu S. Isoliquiritigenin Attenuates Cisplatin-Induced Hearing Loss and Ototoxicity by Activating the Keap1-Nrf2-ARE Pathway // Free Radic Biol Med. – 2025. – Vol. 241. – P. 599–616. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.10
 26. Qiu M., Ma K., Zhang J., Zhao Z., Wang S., Wang Q., Xu H. Isoliquiritigenin as a modulator of the Nrf2 signaling pathway: potential therapeutic implications // Front Pharmacol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1395735. DOI: 10.3389/fphar.2024.1395735

АВТОРЫ

Поликарпов Евгений Валерьевич — ассистент кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0001-7001-1918. E-mail: polikarpovev12@gmail.com

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

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

Ярошенко Елена Юрьевна — студент Института фармации им. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0009-0003-4771-4019. E-mail: elena.a.y.03@gmail.com

Павлова Светлана Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии ФГБОУ ВО «ЧГУ имени И.Н. Ульянова». ORCID ID: 0000-0001-9976-7866. E-mail: flavonoid@yandex.ru

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

Савостьянов Кирилл Викторович — доктор биологических наук, доцент, заведующий лабораторией медицинской геномики, начальник Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4885-4171. E-mail: 7443333@gmail.com

Бакаева Занда Валериевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова; ведущий научный сотрудник, исполняющая обязанности заведующей лабораторией нейробиологии и основ развития мозга ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-2797-3270. E-mail: zv.bakaeva@gmail.com

УДК 615.322



Актуализация подходов к стандартизации дудника лекарственного (*Angelica archangelica* L.) корневищ и корней

Д.И. Шишкалов¹, И.Н. Зилфикаров^{1,2,3}, Т.К. Рязанова⁴, В.М. Рыжов⁴,
М.А. Абдурахманова³, Т.А. Ибрагимов⁵, В.В. Артемьева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Майкопский государственный технологический университет», Россия, 385000, г. Майкоп, ул. Первомайская, д. 191

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», Россия, 117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1

³ Закрытое акционерное общество «ВИФИТЕХ», Россия, 142279, Московская область, г.о. Серпухов, п. Оболенск, ГНЦ ПМБ, к. 84

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный университет», Россия, 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Гаджиева, 43 а

E-mail: hitmanapp@mail.ru

Получена 04.12.2025

После рецензирования 30.04.2026

Принята к печати 26.06.2026

Цель. В ходе комплексного исследования актуализировать подходы к стандартизации дудника лекарственного корневищ и корней с учётом современных требований.

Материалы и методы. Морфолого-анатомические признаки дудника лекарственного корневищ и корней исследовали с помощью световой микроскопии. Люминесценцию тканей и рабочего стандартного образца кумариновой природы элеутерозида В1 (7-О-глюкозид изофраксидина) изучали люминесцентной микроскопией, сосудистые структуры исследовали поляризационной микроскопией. Профиль летучих соединений липофильных фракций водно-спиртового экстракта и эфирного масла определяли методом газовой хроматографии с масс-спектрометрической детекцией (ГХ-МС). Содержание суммы кумаринов определяли методом УФ-спектрофотометрии.

Результаты. Впервые изучены корневища и корни дудника лекарственного алтайского происхождения. Наиболее значимые результаты получены в диапазоне длин волн возбуждения 330–400 нм — наблюдали светло-голубую люминесценцию клеток флоэмы и секрета схиногенных вместилищ, обусловленную веществами кумариновой природы. Обоснована целесообразность применения гистохимической реакции с раствором судана III, выявляющей схиногенные вместилища, капли секрета и клеточные стенки сосудистых элементов. Для диагностики специфических проводящих элементов в сырье дудника (порошок) рекомендовано применение поляризационной микроскопии. Методом ГХ-МС для липофильных фракций водно-спиртового экстракта и эфирного масла установлен хроматографический профиль, включающий вещества терпеновой и кумариновой природы: пренилированный кумарин остол (до 49,72%) и эпиглобулол (25,61%). Содержание суммы кумаринов в исследуемом сырье составило $1,50 \pm 0,08\%$ в пересчёте на кумарин.

Заключение. Комплексный подход к анализу дудника лекарственного корневищ и корней, заключающийся в использовании как широко распространённых (макроскопический, микроскопический, спектрофотометрический), так и ограниченных в применении (люминесцентная, поляризационная микроскопии и ГХ-МС) методов, служит основой для разработки проекта новой фармакопейной статьи «Дудника лекарственного корневища и корни».

Ключевые слова: дудник лекарственный; дудника лекарственного корневища и корни; световая микроскопия; люминесцентная микроскопия; поляризационная микроскопия; газовая хроматография с масс-спектрометрической детекцией; водно-спиртовой экстракт; липофильные фракции; эфирное масло; кумарины; терпены; остол; эпиглобулол; стандартизация

Список сокращений: БАВ — биологически активные вещества; ГХ-МС — газовая хроматография с масс-спектрометрией; ЛП — лекарственный препарат; ФС — фармакопейная статья; ЛРС — лекарственное растительное сырье; ГФ РФ — Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания; ОФС — общая фармакопейная статья; РСО — рабочий стандартный образец; СО — стандартный образец; УФ-свет — ультрафиолетовый свет.

Для цитирования: Д.И. Шишкалов, И.Н. Зилфикаров, Т.К. Рязанова, В.М. Рыжов, М.А. Абдурахманова, Т.А. Ибрагимов, В.В. Артемьева. Актуализация подходов к стандартизации дудника лекарственного (*Angelica archangelica* L.) корневищ и корней. *Фармация и фармакология*. 2026;14(4):338–361. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-338-361

© Д.И. Шишкалов, И.Н. Зилфикаров, Т.К. Рязанова, В.М. Рыжов, М.А. Абдурахманова, Т.А. Ибрагимов, В.В. Артемьева, 2026

For citation: D.I. Shishkalov, I.N. Zilfikarov, T.K. Ryazanova, V.M. Ryzhov, M.A. Abdurakhmanova, T.A. Ibragimov, V.V. Artemieva. Updating approaches to the standardization of *Angelica archangelica* L. rhizomes and roots. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(4):338–361. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-338-361

Updating approaches to the standardization of *Angelica archangelica* L. rhizomes and roots

D.I. Shishkalov¹, I.N. Zilfikarov^{1,2,3}, T.K. Ryazanova⁴, V.M. Ryzhov⁴,
M.A. Abdurakhmanova³, T.A. Ibragimov⁵, V.V. Artemieva¹

¹ Maykop State Technological University,
191 Pervomayskaya Str., Maykop, Russia, 385000

² All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants,
7 Grin Str., Bldg. 1, Moscow, Russia, 117216

³ VIFTECH,
84 SSC PMB, Serpukhov, Obolensk, Moscow Region, Russia, 142279

⁴ Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya Str., Samara, Russia, 443099

⁵ Dagestan State University,
43a Gadzhiev Str., Makhachkala, Russia, 367000

E-mail: hitmanapp@mail.ru

Received 04 Dec 2025

After peer review 30 Apr 2026

Accepted 26 June 2026

The aim. To update approaches to the standardization of *Angelica archangelica* rhizomes and roots, taking into account modern requirements, during a comprehensive study.

Materials and Methods. Morphological and anatomical features of *Angelica archangelica* rhizomes and roots were studied using light microscopy. Luminescence of tissues and a working standard sample of the coumarins eleutheroside B1 (7-O-glucoside of isofraxidine) were studied by luminescent microscopy, and vascular structures were studied by polarization microscopy. The profile of volatile compounds of lipophilic fractions of water-alcohol extract and essential oil was determined by gas chromatography with mass spectrometric detection (GC-MS). The total coumarins content was determined by UV spectrophotometry.

Results. Rhizomes and roots of *Angelica archangelica* of Altai origin were studied for the first time. The most significant results were obtained at the excitation wavelengths in the range of 330 to 400 nm — light blue luminescence of phloem cells and secretion of schizogenous cavities was observed, due to substances of a coumarin nature. The expediency of using a histochemical reaction with Sudan III solution, which reveals schizogenous cavities, secretion droplets, and cell walls of vascular elements, has been substantiated. For the diagnosis of specific conducting elements in *Angelica* raw material (powder), the use of polarization microscopy is recommended. Using GC-MS for lipophilic fractions of water-alcohol extract and essential oil, a chromatographic profile was established, including substances of both terpene and coumarin nature: prenylated coumarin osthol (up to 49.72 %) and epilobulol (25.61 %). The total coumarin content in the studied raw material was 1.50 ± 0.08 % calculated as coumarin.

Conclusion. A comprehensive approach to the analysis of *Angelica archangelica* rhizomes and roots, involving the use of both widely used (macroscopic, microscopic, spectrophotometric) and limited-use (luminescent, polarization microscopy, and GC-MS) methods, forms the basis for the development of a draft new pharmacopoeial article "*Angelica archangelica* Rhizomes and Roots."

Keywords: *Angelica archangelica* L.; *Angelica archangelica* rhizomes and roots; light microscopy; luminescent microscopy; polarization microscopy; gas chromatography-mass spectrometry; water-alcohol extract; lipophilic fraction; essential oil; coumarins; terpenes; osthol; epilobulol; standardization

Abbreviations: BASs — biologically active substances; GC-MS — gas chromatography-mass spectrometry; PhM — pharmacopoeial monograph; MPRM — medicinal plant raw material; SPH RF XV ed. — State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition; GPhM — general pharmacopoeial monograph; WSS — working standard sample; SS — standard sample; UV-light — ultraviolet light.

ВВЕДЕНИЕ

Дудник лекарственный (*Angelica archangelica* L.; *A. archangelica*), в народной медицине широко известный под названием «дягиль», представляет собой многолетнее травянистое растение рода дудник (*Angelica* L.) семейства сельдерейные (*Apiaceae* Lindl.). В РФ встречается в европейской части, на Урале, в Западной Сибири и Северном Кавказе. Произрастает во влажных местах: вдоль рек, ручьёв, берегов водоёмов, по окраинам осоковых болот, лесотундре и редкостойных лесах.

В Европе распространён повсеместно. Вид занесён в Красные книги Республик Карелия, Татарстан, Ростовской и Саратовской областей¹.

Вопросы исследования морфологических и анатомических особенностей *A. archangelica* поднимались различными группами учёных: выявлены диагностические признаки листьев [1], плодов [2, 3] и травы [4]. В рамках изучения подземных органов в работах Э.Р. Григорян и соавт. [5]

¹ Пименов М.Г., Остроумова Т.А. Зонтичные (Umbelliferae) России. Москва: Товарищество научных изданий КМК. — 2012. — 477 с.

и Ф.А. Шакировой и соавт. [6] описаны внешние и микроскопические признаки цельных, измельчённых и порошкованных корневищ и корней *A. archangelica*. Однако стоит отметить, что в указанных источниках отсутствует описание результатов люминесцентного и поляризационного анализов гистологических признаков, что не позволяет сформировать полноценную диагностическую картину сырья. Несмотря на то, что в работе Ф.А. Шакировой и соавт. [6] изучалась люминесценция тканей корневищ и корней *A. archangelica*. Однако используемая формулировка «ярко выраженная флуоресценция под ультрафиолетовым светом» несёт субъективный характер: в материалах исследования не указывается специфика облучения (длина волны), цветность флуоресценции, а также типы тканей, дающие данное свечение. Кроме того, исследователями не использованы образцы сравнения, позволяющие трактовать химическую природу люминесцирующего агента.

Компонентный состав эфирного масла и кумаринов подземной части *A. archangelica* представляет особую ценность для медицинской практики, так как данные биологически активные вещества (БАВ) проявляют широкий спектр фармакологической активности: антибактериальную [7–9], противогрибковую [10] и противовоспалительную [11, 12]. Методом газовой хроматографии с масс-спектрометрической детекцией (ГХ-МС) были установлены видоспецифические компоненты эфирного масла: β-фелландрен, α-пинен, δ-3-карен, лимонен [9, 13] и остол [14–16]; идентифицированы кумарины: остол [7], ангелицин, бергаптен, императорин, ороселон, метаксален [17–19, 21]. Дудника лекарственного корневищ и корней экстракт жидкий входит в состав лекарственного препарата (ЛП) «Иберогаст» (Байер Консьюмер Кэр АГ, Швейцария), который применяют для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта [20].

Дудника лекарственного корневища и корни (*Angelicae archangelicae rhizomata et radices*) является официальным лекарственным растительным сырьём (ЛРС), которое включено в фармакопеи США, Индии и Европейского союза. В частности, в American Herbal Pharmacopoeia: Botanical Pharmacognosy — Microscopic Characterization of Botanical Medicines² приводится описание микроскопических признаков для двух видов дудника — *Angelica archangelica* L. и *Angelica sinensis* (oliv.) Diels. В монографии 01/2013:1857 «*Angelica archangelica* root» Европейской фармакопеи 11 издания³ и «CANDA (Root)» Аюрведической фармакопеи Индии

Том 5⁴ представлены требования, нормирующие показатели доброкачественности ЛРС указанного растения. Также в РФ действует ГОСТ 21569-76 «Корневища и корни дягиля лекарственного»⁵, нормирующий качество сырья, предназначенного для использования в пищевой промышленности, в том числе поставляемого на экспорт. На данный момент в Государственной фармакопее Российской Федерации XV издания (ГФ РФ XV изд.) отсутствует фармакопейная статья (ФС) для сырья *A. archangelica*.

Проблема фальсификации порошкового растительного сырья требует комплексного подхода к контролю, где микроскопический анализ остаётся ключевым инструментом. Наиболее эффективным решением здесь выступает комплекс люминесцентной микроскопии, ГХ-МС-профилирования и спектрофотометрии. Взаимодополняемость морфолого-анатомических и химических показателей обеспечит высокую достоверность идентификации и создаст серьёзные препятствия для возможной фальсификации рассматриваемого в статье ЛРС.

Полученные в ходе исследования данные станут основой для разработки проекта новой ФС «Дудника лекарственного корневища и корни».

ЦЕЛЬ. Актуализировать подходы к стандартизации дудника лекарственного корневищ и корней в ходе комплексного исследования и с учётом современных требований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

В качестве объекта исследования использовали образцы корневищ и корней *A. archangelica*, заготовленные в 2024 году в предгорьях Красногорского района Алтайского края (дудника лекарственного корневища и корни алтайского происхождения). Первичная обработка включала в себя очищение сырья от земли, промывание холодной водой и высушивание при температуре около 45°C (искусственная сушка). Готовые образцы приобретены у компании ООО «ИВА» (Московская область, РФ) в 2025 году.

Макроскопическое, микроскопическое, микрохимическое и гистохимическое исследования

Для описания и оценки внешних признаков сырья руководствовались положениями, представленными в общей фармакопейной статье (ОФС) ОФС.1.5.1.0006 «Корни, корневища,

² American Herbal Pharmacopoeia: Botanical Pharmacognosy — Microscopic Characterization of Botanical Medicines. *Angelica archangelica* L. *Angelica* Root. *Radix Angelicae archangelicae*. CRC Press; 2016. P. 234–236.

³ 01/2013:1857 «*Angelica archangelica* root» European pharmacopoeia 11.0.

⁴ «CANDA (Root)» The Ayurvedic pharmacopoeia of India Part – I. Volume V. – P. 21–23. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ayurveda.hu/api/API-Vol-5.pdf>

⁵ Межгосударственный стандарт ГОСТ 21569-76 «Корневища и корни дягиля лекарственного». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200022507>

луковицы, клубни, клубнелуковицы»⁶. В работе применяли стереомикроскоп Motic DM-39 (Motic Xiamen, КНР) с кратностью увеличения $\times 20$ и $\times 40$ и встроенной цифровой камерой.

При подготовке микропрепаратов опирались на требования ОФС.1.5.3.0003 «Микроскопический и микрохимический анализ лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения»⁷ и ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов»⁸. Поперечные срезы корневищ и корней готовили вручную лезвием опасной бритвы, а также на микротоме HM 325 Thermo FS (Thermo Fisher Scientific, США).

Идентификация микроскопических признаков, а также микро- и гистохимическое исследование выполнены согласно ОФС.1.5.1.0006 «Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы», ОФС.1.5.3.0003 «Микроскопический и микрохимический анализ лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения» и ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» с помощью светового микроскопа Motik DM 1812 (Motic Xiamen, Китай) с кратностью увеличения $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$ и встроенной цифровой камерой. Микропрепараты окрашивали раствором судана III для проявления липофильных цитологических особенностей. Приготовление реактивов осуществляли по методикам, описанным в ОФС.1.3.0001 «Реактивы. Индикаторы»⁹.

Диагностирование проводящих элементов сырья проводили на поляризационном микроскопе ПЛМ-213 (АО «ЛОМО», РФ), снабжённом видеоокулярном TourCam SCMO3100KPA (TourTek Photonics, Китай); люминесценцию тканей изучали

на люминесцентном микроскопе Альтами ЛЮМ-2 (ООО «Альтами», РФ) с кратностью увеличения $\times 100$ и $\times 400$, снабжённом камерой Canon EOS 1200D (Canon Inc., Япония) и источником света — высоковольтная ртутная лампа (НВО 100Вт). Возбуждение люминесценции осуществлялось через систему светофильтров, которая охватывала следующий спектральный диапазон: голубой возбуждающий фильтр — 420–550 нм и ультрафиолетовый фильтр — 330–400 нм. В качестве образца сравнения использовали выделенный и предоставленный научно-образовательным центром «Фармация» ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России рабочий стандартный образец (PCO) элеутерозида В1 (7-О-глюкозид изофраксидина), люминесценцию которого изучали путём облучения воздушно-сухих кристаллов непосредственно на предметном стекле.

Для детального микроскопирования элементов порошка использовали щелочную пробоподготовку согласно ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» способ 2.

Получение экстракта для ГХ-МС анализа

Около 100 г сырья, измельчённого до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм, помещали в коническую колбу вместимостью 500 мл и экстрагировали 60% раствором спирта этилового объемом, достаточным для получения «зеркала» методом дробной мацерации. Первое настаивание проводили в течение 24 часов, последующие 3 — в течение 12 часов при периодическом взбалтывании. Извлечения объединяли, отстаивали, затем фильтровали через бумажный фильтр «красная лента» (водно-спиртовая фракция). При выборе экстрагента учитывали его экстракционную способность к комплексному извлечению широкого спектра БАВ, содержащихся в подземной части *A. archangelica*: способностью извлекать как малополярные вещества (терпеновой природы), так и фенольный комплекс (производные кумарина).

Далее проведена жидкость-жидкостная экстракция *n*-гексаном и хлороформом и получены соответствующие фракции сумм веществ, которые подвергали хроматографированию. При выборе органических растворителей руководствовались литературными данными, которые подтверждали оптимальную экстракционную способность данных растворителей извлекать летучие органические соединения [22–24].

С этой целью 10,0 мл водно-спиртовой фракции помещали в коническую делительную воронку вместимостью 50 мл и добавляли 5 мл *n*-гексана квалификации «осч» (АО «ЭКОС-1», РФ) и взбалтывали в течение 2 мин, затем выдерживали до полного расслоения фаз. Гексановую фракцию фильтровали через фильтр «красная лента» в мерную колбу объёмом 25 мл. Экстракцию

⁶ ОФС.1.5.1.0006 «Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-2/korni-kornevishcha-lukovitsy-klubni-klubnelukovitsy/?sphrase_id=1215890

⁷ ОФС.1.5.3.0003 «Микроскопический и микрохимический анализ лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-1/mikroskopicheskiy-i-mikrokhimicheskiy-analiz-lekarstvennogo-rastitelnogo-syrya-i-lekarstvennykh-sred/>

⁸ ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-13/1/1-5/1-5-3/1-5-3-3/tekhnika-mikroskopicheskogo-i-mikrokhimicheskogo-issledovaniya-lekarstvennogo-rastitelnogo-syrya-i-l/>

⁹ ОФС.1.3.0001 «Реактивы. Индикаторы». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-3/reaktivy-indikatory>

n-гексаном повторяли ещё 2 раза порциями по 5 мл, каждый раз фильтруя в ту же мерную колбу. Объём раствора в мерной колбе доводили *n*-гексаном до метки и перемешивали (гексановая фракция). Хлороформную фракцию получали аналогичным путём.

Получение эфирного масла

Эфирное масло получено методом гидроdistилляции в соответствии с ОФС.1.5.3.0010.15 «Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»¹⁰ (метод 2; 50 г сырья, измельчённого до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм, время перегонки — 3 ч).

ГХ-МС анализ

Анализ проводили в условиях, описанных ранее [26, 27]. Качественный состав экстракта и эфирного масла определяли в соответствии с ОФС.1.2.1.2.0004 «Газовая хроматография»¹¹ на газовом хроматографе «МАЭСТРО 7820» (ООО «ИНТЕРЛАБ», РФ) с масс-спектрометрическим детектором модели Agilent 5975 (Agilent Technologies Inc., США).

Хроматографические условия: кварцевая колонка капиллярная HP-5MS, 30 м×0,25 мм×0,25 мкм (неподвижная фаза: 5% дифенил, 95% диметилсилоксан), подвижная фаза — гелий, скорость потока — 1 мл/мин, температура термостата колонок — изотерма 40°C в течение 5 мин, нагрев до 80°C со скоростью 3°C/мин, нагрев до 180°C со скоростью 4°C/мин, нагрев до 280°C со скоростью 8°C/мин, изотерма 280°C в течение 15 мин, температура испарителя — 270°C, температура источника ионов — 150°C, температура квадруполя — 230°C, температура переходной камеры — 280°C, ввод пробы без деления потока. Способ введения пробы — автоинжектор, объём пробы — 1 мкл.

Идентификацию летучих компонентов проводили путём сравнения линейных индексов удерживания и полных масс-спектров с данными из библиотеки масс-спектров NIST 2.4 и литературными данными. В ходе идентификации учитывались только компоненты с коэффициентом совпадения масс-спектра выше 90%, что соответствует типовой научной практике. Долю каждого компонента

от суммы всех компонентов рассчитывали методом внутренней нормализации по площадям соответствующих пиков на хроматограмме, построенной по полному ионному току.

Количественное определение суммы кумаринов

Для количественной оценки суммы кумаринов применяли спектрофотометрический метод в соответствии с требованиями ОФС.1.2.1.1.0003 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»¹². В рамках задач стандартизации ЛРС, содержащего комплекс фенольных соединений, спектрофотометрический анализ сохраняет свою актуальность в качестве метода нормирования [27, 28] в связи с тем, что применение оправдано в контексте высокой прецизионности, экспрессности и удовлетворительной точности для установления нормативов содержания суммарных фракций БАВ [29].

Анализ выполняли на спектрофотометре СФ-56 (АО «ЛОМО», РФ) входящем в Государственный реестр средств измерений РФ (№ 74729-19) с помощью кварцевых кювет с толщиной слоя 10 мм. В качестве стандартного образца (СО) применяли кумарин (Sigma-Aldrich, Германия, кат. № С4261, чистота ≥98%). Приготовление растворов осуществляли растворителями квалификации «осч» (АО «ЭКОС-1», РФ). Влажность сырья определяли в соответствии с требованиями ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов»¹³ в сушильном шкафу 2В-151 (Медлабортехника, СССР).

Стандартный раствор А СО кумарина. Около 0,005 г (точная навеска) СО кумарина помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в спирте 96%, доводили объём раствора до метки и перемешивали.

Раствор Б СО кумарина. 2,0 мл стандартного раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 2,0 мл 1М раствора натрия гидроксида, доводили объём спиртом 70% до метки и перемешивали.

Испытуемый раствор А. Около 1,0 г (точная навеска) сырья, измельчённого до частиц размером не более 1 мм помещали в колбу с притёртой пробкой вместимостью 250 мл, прибавляли 80 мл

¹⁰ ОФС.1.5.3.0010.15 «Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/1/1-5/1-5-3/opredelenie-soderzhaniya-efirnogo-masla-v-lekarstvennom-rastitelnom-syre-i-lekarstvennykh-rastitelnykh>

¹¹ ОФС.1.2.1.2.0004 «Газовая хроматография». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-2-khromatograficheskie-metody-analiza-gazovaya-khromatografiya/?sphrase_id=1215888

¹² ОФС.1.2.1.1.0003 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-1-metody-spektralnogo-analiza-spektofotometriya-v-ultrafiolotovoy-i-vidimoy-oblastyakh/>

¹³ ОФС.1.5.3.0007 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-1/opredelenie-vlazhnosti-lekarstvennogo-rastitelnogo-syrya-i-lekarstvennykh-sredstv-rastitelnogo-prois/>

спирта 96%. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры содержимое колбы количественно переносили через бумажный фильтр «красная лента» в мерную колбу вместимостью 100 мл. Остаток в колбе промывали тем же спиртом, пропуская промывные жидкости через тот же фильтр, и доводили объём жидкости в колбе спиртом 96% до метки. Содержимое колбы тщательно перемешивали. Затем 25,0 мл полученного раствора упаривали до объёма 2–3 мл, количественно переносили в делительную воронку с помощью 50 мл воды очищенной. Раствор подкисляли 1 М раствором хлористоводородной кислоты до pH 2–3 и экстрагировали этилацетатом трижды: сначала 50 мл, затем дважды по 30 мл. Объединённые этилацетатные извлечения фильтровали через 2 г натрия сульфата безводного, упаривали досуха на ротационном испарителе при температуре 70°C, сухой остаток растворяли в спирте 70% и фильтровали в мерную колбу вместимостью 25 мл через фильтр «красная лента».

Испытуемый раствор Б. 1,0 мл испытуемого раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 2,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида, доводили объём раствора спиртом 70% до метки и перемешивали.

Раствор сравнения. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 2,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида, доводили объём раствора до метки спиртом 70% и перемешивали.

Через 10 минут измеряли оптическую плотность испытуемого раствора Б и раствора Б СО кумарина относительно раствора сравнения на спектрофотометре при длине волны 335 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание суммы кумаринов в пересчёте на кумарин в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \times a_0 \times 2 \times 100 \times 25 \times 25 \times P \times 100 \times 100}{A_0 \times 50 \times 25 \times a \times 25 \times 1 \times 100 \times (100 - W)} = \frac{A \times a_0 \times P \times 400}{A_0 \times a \times (100 - W)},$$

где А — оптическая плотность испытуемого раствора Б; А₀ — оптическая плотность раствора Б СО кумарина; а — навеска сырья, г; а₀ — навеска СО кумарина, г; W — влажность сырья, %.

Определение выполняли в трёхкратной аналитической повторности (n=3). Результаты выражены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение (SD).

Предложенная методика валидирована в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0012 «Валидация аналитических методик»¹⁴ по следующим характеристикам: специфичность,

линейность, аналитическая область, правильность, прецизионность (повторяемость и промежуточная прецизионность).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Макроскопический, микроскопический, микрохимический и гистохимический анализы

ЛРС «Дудника лекарственного корневища и корни» представляет собой совокупность фрагментов корневищ цилиндрических поперечных и продольных срезов с грубой поперечно-морщинистой пробкой на поверхности (Рис. 1Е, 1Ж). Размеры фрагментов варьируют в диаметре от 2,5 до 5 см, в высоту до 2 см. На поперечном сечении заметна бурая часть коры с полостями в паренхиме, вероятно рексигенного происхождения (Рис. 1Г). Центральная часть фрагментов корневищ (паренхима сердцевин) светло-серого или светло-жёлтого цвета. При детальном рассмотрении паренхима сердцевин имеет лучистую текстуру, выходящую от центра (Рис. 1А, 1В). На некоторых фрагментах заметны остатки молодой пробки и элементы стеблевой части растения (Рис. 1И, 13).

Также в сырье присутствуют крупные цельные фрагменты корней до 15 см в длину и 1,5 см в ширину. Поверхность корней тёмно-бурого цвета имеет волнисто-морщинистую текстуру с выраженными местами прикрепления боковых корней (Рис. 1Б).

Корни вторичного строения, описанные ранее другими авторами [5], на поперечном сечении имеют выраженный волнистый край за счёт рексигенных вместилищ — радиальных разрывов основной паренхимы коры (Рис. 2А). С поверхности корни покрыты слоем пробки тёмно-бурого (иногда до чёрного) цвета. В паренхиме коровой части на малом увеличении заметны схизогенные вместилища, содержащие капли секрета жёлтого или светло-жёлтого цвета. Вместилища окрашиваются в розовый цвет раствором судана III (Рис. 2Б) и лучше детектируются на поперечных сечениях, в том числе, во фрагментах порошка (Рис. 2В, 6В, 6Д).

Волнистая зона камбия также окрашивается раствором судана III. На большом увеличении (×400) видны узкопросветные клетки камбиальной зоны с бурым содержимым протопластов (Рис. 2Г). Ксилемная часть центрального цилиндра лишена схизогенных вместилищ. Она, как правило, превалирует над вторичной корой. Ксилема представлена радиально расположенными группами сосудов, между которыми локализованы широкие сердцевинные лучи, собранные из однородных овальных клеток ксилемной паренхимы до 10 клеток в толщину (Рис. 2В). В основной паренхиме флоэмы и паренхиме сердцевинных лучей присутствует крахмал в виде мелких простых зёрен почти сферической формы размером до 6 мкм.

¹⁴ ОФС.1.1.0012 «Валидация аналитических методик». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/validatsiya-analiticheskikh-metodik/>

Сосуды на поперечном сечении разноразмерные с заметно утолщёнными клеточными стенками, окрашивающимися раствором судана III в розовый цвет (Рис. 2Д). На продольных сечениях диагностируются три типа сосудистых элементов: в основном лестничные, сетчатые и, реже, спиральные сосуды. Необходимо отметить, что наилучшее контрастирование сосудистых элементов, в том числе и в порошке, достигается поляризационной микроскопией с λ -светофильтром (Рис. 2Е).

Видовая специфичность ЛРС тесно связана с химическим составом производящего растения. Известно о содержании в корневищах и корнях *A. archangelica* фенольных соединений группы кумаринов, что позволяет трактовать особенности люминесценции, как выраженный диагностический признак, дополнительно используемый при подтверждении подлинности сырья.

При исследовании поперечных сечений корневищ и корней *A. archangelica* проанализированы особенности свечения их тканей. Так, паренхима флоэмной части коры в диапазоне возбуждения 330–400 нм обладает светло-голубой люминесценцией в основном за счёт протопластов клеток (Рис. 3А). Маслянистые капли секрета схизогенного вместилища имеют характерную голубую люминесценцию в данной области спектра. Следует отметить, что клетки эпителия, выстилающие вместилища, не люминесцируют и визуально определяются в виде тёмной каймы на фоне светящихся элементов паренхимы и секрета, заполняющих полости вместилищ (Рис. 3А). В диапазоне возбуждения 420–550 нм паренхима флоэмы и смолянистый секрет люминесцируют ярко-жёлтым цветом (Рис. 3Б).

Ксилемная часть поперечного сечения также имеет характерное ярко-голубое свечение в диапазоне возбуждения 330–400 нм за счёт лигнифицированных оболочек клеток сосудов и клеток сердцевинных лучей. В диапазоне возбуждения 420–550 нм люминесценция слабее и имеет жёлтый цвет (Рис. 3В, 3Г, 3Д). Пробковая ткань в видимой области спектра окрашена в бурый цвет за счёт полифенола суберина.

Клетки пробковой ткани неправильной, почти прямоугольной формы с остатками протопластов по периферии (Рис. 3Е). Светло-голубая люминесценция в диапазоне возбуждения 330–400 нм (Рис. 3Ж) и грязно-жёлтая люминесценция в диапазоне возбуждения 420–550 нм (Рис. 3З) клеточных стенок пробковой ткани характерна вследствие наличия полифенолов (суберина), в том числе простых фенольных соединений (Рис. 3Г, 3Д).

Эпителиальные клетки вместилища тонкостенные, на поперечном сечении имеют

прямоугольную форму (Рис. 4А). Протопласты эпителиальных клеток аморфные, светло-жёлтые, при обработке раствором судана III окрашиваются в розовый цвет. Паренхима вокруг вместилища сложена из крупных смятых или волнистых клеток с заметно утолщёнными целлюлозными клеточными стенками относительно тонкостенных клеток основной паренхимы (Рис. 4Б). Для интерпретации химической природы люминесцирующих агентов нами проанализирована люминесценция РСО кумариновой природы элеутерозида В1 (Рис. 4Е, 4Ж, 4З). Выявлено, что РСО элеутерозида В1 в диапазоне возбуждения 330–400 нм имеет ярко-голубую люминесценцию (Рис. 4Ж), сходную с таковой у капель секрета в схизогенных вместилищах (Рис. 4В, 4Г, 4Д).

В целях апробирования ранее известных и впервые описанных нами признаков дудника лекарственного корневищ и корней проанализированы модельные порошки с размером частиц, проходящих через сито с диаметром ячеек 0,5 и 0,25 мм. При рассмотрении под лупой ($\times 20$, $\times 40$) видны частицы корневищ и корней однородно-коричневого цвета (Рис. 5А, 5Б). При облучении сухого порошка в диапазоне возбуждения 330–400 нм частицы порошка люминесцируют ярко-голубым цветом (Рис. 6А), характерным для тканей *A. archangelica*, описанных выше. В диапазоне возбуждения 420–550 нм люминесценция меняет характер окраски на жёлтый цвет (Рис. 6Б).

При исследовании пробы порошка, приготовленного согласно требованиям ГФ РФ XV изд., диагностируются фрагменты флоэмной паренхимы с узнаваемыми структурами схизогенных вместилищ (Рис. 5В). При обработке раствором судана III капли секрета окрашиваются в оранжево-розовый цвет. Дополнительно при облучении порошка в диапазоне возбуждения 330–400 нм капли секрета люминесцируют ярко-голубым цветом (Рис. 6В, 6Д).

Также в порошке часто встречаются разноразмерные фрагменты проводящих элементов ксилемы, в основном сетчатые и спиральные сосуды (Рис. 5Г). В УФ-свете в диапазоне возбуждения 330–400 нм такие фрагменты люминесцируют голубым цветом (Рис. 6Г, 6Е). Иногда встречаются фрагменты поперечных сечений сосудистых элементов. Как правило, это группы разноразмерных сосудов (Рис. 5Е).

Необходимо отметить, что наилучшее контрастирование более плотных элементов порошка достигается с помощью поляризационного микроскопа с использованием λ -светофильтра. При этом в общей массе слабо окрашенных фрагментов легко диагностируются сосудистые элементы различных типов по яркой окраске плотных клеточных стенок (Рис. 5Ж, 5З).

Фрагменты пробковой ткани легко

диагностируются по специфической бурой окраске клеточных стенок (Рис. 5Д). Фрагменты основной паренхимы флоэмной части в обычном свете мало заметны. В диапазоне возбуждения 330–400 нм некоторые фрагменты люминесцируют за счёт кристаллических включений, очевидно, кумариновой природы (Рис. 6Ж, 6З, 6И).

Определение содержания эфирного масла

Содержание эфирного масла в корневищах и корнях *A. archangelica* составило 0,09% в пересчёте на сухое сырьё (при влажности сырья 9,2%).

Газовая хроматография

с масс-спектрометрическим детектированием

ГХ-МС анализ позволил определить профиль летучих органических соединений липофильных фракций водно-спиртового экстракта и эфирного масла дудника лекарственного корневищ и корней алтайского происхождения (табл. 1).

Основная группа БАВ в гексановой и хлороформной фракциях водно-спиртового экстракта представлена пренилированными кумаринами (49,94 и 44,42% соответственно), что составило половину от всех идентифицированных компонентов. Эффективное экстрагирование указанных кумаринов *n*-гексаном обусловлено процессом пренилирования: к кумариновому ядру в положении С8 или С6 присоединяется изопренильный фрагмент ($-C_5H_9$), что увеличивает липофильность и повышает их растворимость в неполярных растворителях.

Фуранокумарины представлены в липофильных фракциях экстракта в количестве 7,14% в гексановой и 12,67% в хлороформной фракциях. Также гексановая фракция содержит вдвое больше монотерпеноидов (5,07% и 2,90%), сесквитерпенов (12,63% и 4,82%), сесквитерпеноидов (9,58% и 3,49%) и существенно превышает хлороформную фракцию по содержанию монотерпенов (26,03% и 12,04%), что отражается в характерных различиях полярности экстрагентов. Доля пиранокумаринов, метоксикумаринов, ароматических соединений и жирных кислот была минорной (менее 2%) (см. табл. 1).

Анализ эфирного масла показал доминирующую роль монотерпенов (46,2%), сесквитерпенов (43,5%) и сесквитерпеноидов (35,23%). Монотерпеноиды также составляют значительную часть — 13,53%. Пренилированные кумарины (остол) присутствуют в эфирном масле (1,54%) ввиду своих физико-химических свойств. Отсутствие фуранокумаринов, пиранокумаринов и жирных кислот связано с их высокой молекулярной массой и ограниченной летучестью в процессе гидродистилляции (см. табл. 1).

Согласно данным, представленным в таблице 1, доминирующим компонентом в липофильных

фракциях водно-спиртового экстракта выступает пренилированный кумарин остол. Его доля составила в среднем 49,72% в гексановой и 44,06% в хлороформной фракциях от общей площади пиков всех соединений. Также в числе ведущих компонентов в гексановой и хлороформной фракциях были идентифицированы вещества терпеновой природы: α -пинен (7,29%, 4,24%); эпиглобулол (5,42%, 2,04%); 3-карен (5,02%, 1,82%); D-лимонен (3,82%, 1,46%); β -фелландрен (2,13%, 0,79%); борнилацетат (1,99%, 0,78%); вещества кумариновой природы: ороселон (3,76%, 2,60%); ангелицин (1,84%, 4,18%); оксипеудацин (0,47%, 1,65%); изопимпинеллин (0,38%, 2,48%), соответственно.

В эфирном масле доминирующими компонентами являлись эпиглобулол (25,61%), 3-карен (15,22%), борнилацетат (5,89%), α -пинен (4,26%), D-лимонен (3,67%) и остол (1,54%) (см. табл. 1).

ГХ-МС хроматограммы летучих органических соединений липофильных фракций водно-спиртового экстракта и эфирного масла дудника лекарственного корневищ и корней алтайского происхождения представлены на рисунках 7–9.

Количественное определение суммы кумаринов

Содержание суммы кумаринов в корневищах и корнях *A. archangelica* алтайского происхождения, определённое спектрофотометрическим методом, составило $1,50 \pm 0,08\%$ в пересчёте на кумарин. Анализ выполнен в трёхкратной аналитической повторности ($n=3$), относительное стандартное отклонение (RSD) не превысило 1,0%, что свидетельствует о высокой воспроизводимости метода.

Установлен диапазон линейности метода в интервале концентраций кумарина 2,0–20,0 мкг/мл. Линейная зависимость описывается уравнением: $y=0,0482x+0,0031$ с коэффициентом детерминации $r^2=0,9994$ и коэффициентом корреляции $r=0,9997$ ($n=10$), что подтверждает высокую степень линейной зависимости. Аналитическая область (диапазон применения) методики установлена в том же интервале 2,0–20,0 мкг/мл, что соответствует 80–120% от ожидаемого содержания суммы кумаринов в испытуемом растворе (нормальная концентрация около 6,0 мкг/мл). Правильность метода подтверждена «методом добавок» со средним значением величины восстановления 98,9% ($n=9$) в диапазоне 98,0–100,2%. Показатели прецизионности соответствовали требованиям: относительное стандартное отклонение для повторяемости составило 0,8% ($n=6$), для промежуточной прецизионности — 1,5% ($n=3$ дня). Специфичность подтверждена отсутствием значимого поглощения балластных компонентов

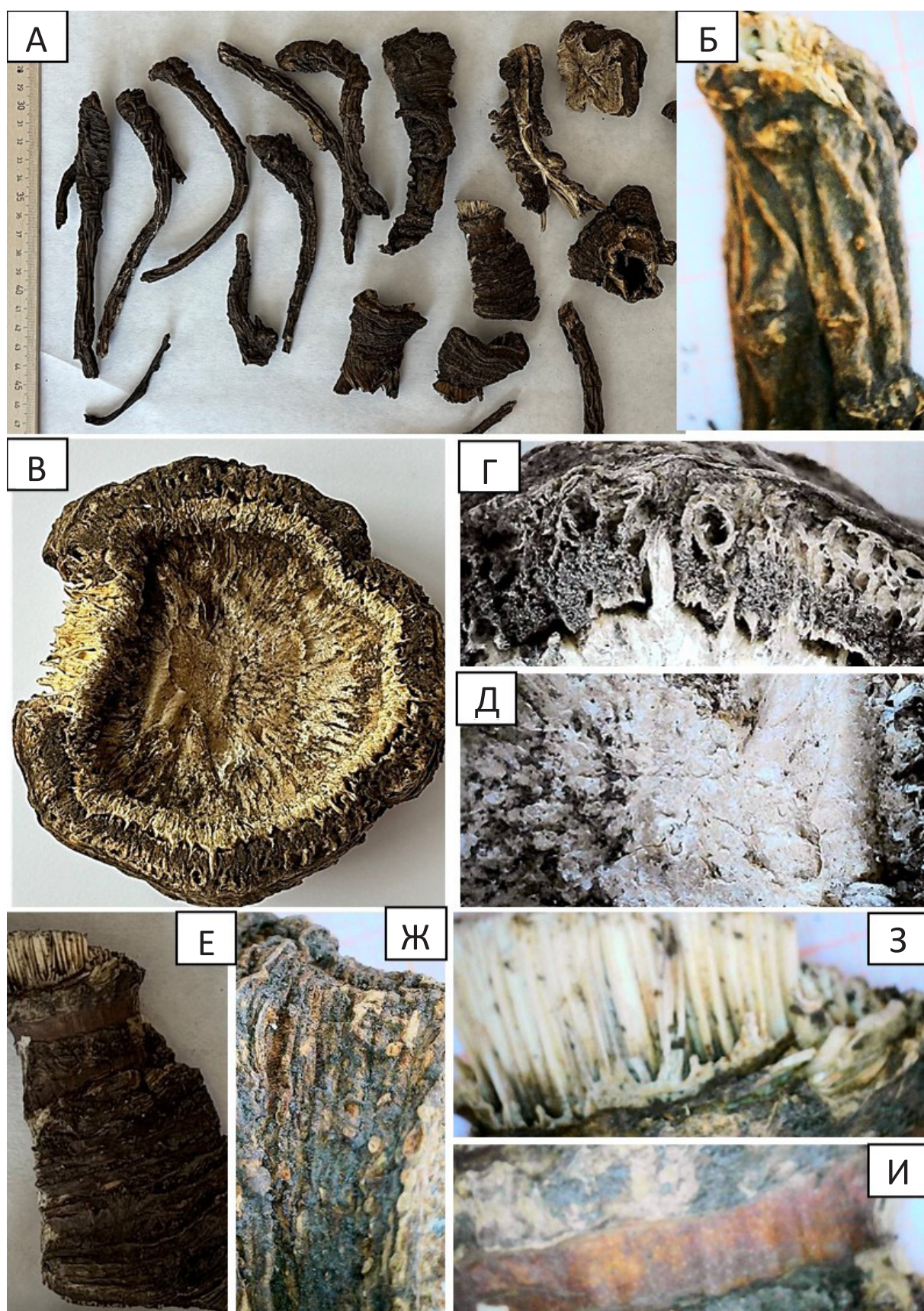


Рисунок 1 — Внешний вид и морфологические особенности сырья *A. archangelica*.

Примечание: А — совокупность фрагментов сырья; Б — морщинистая пробка с поверхности корней; В — фрагменты корневища на поперечном сечении; Г — коровая часть корневища; Д — сердцевина корневища; Е — фрагмент корневища с поверхности; Ж — грубая поперечно-морщинистая пробка корневища; З — стеблевые остатки; И — бурые фрагменты молодой пробки.

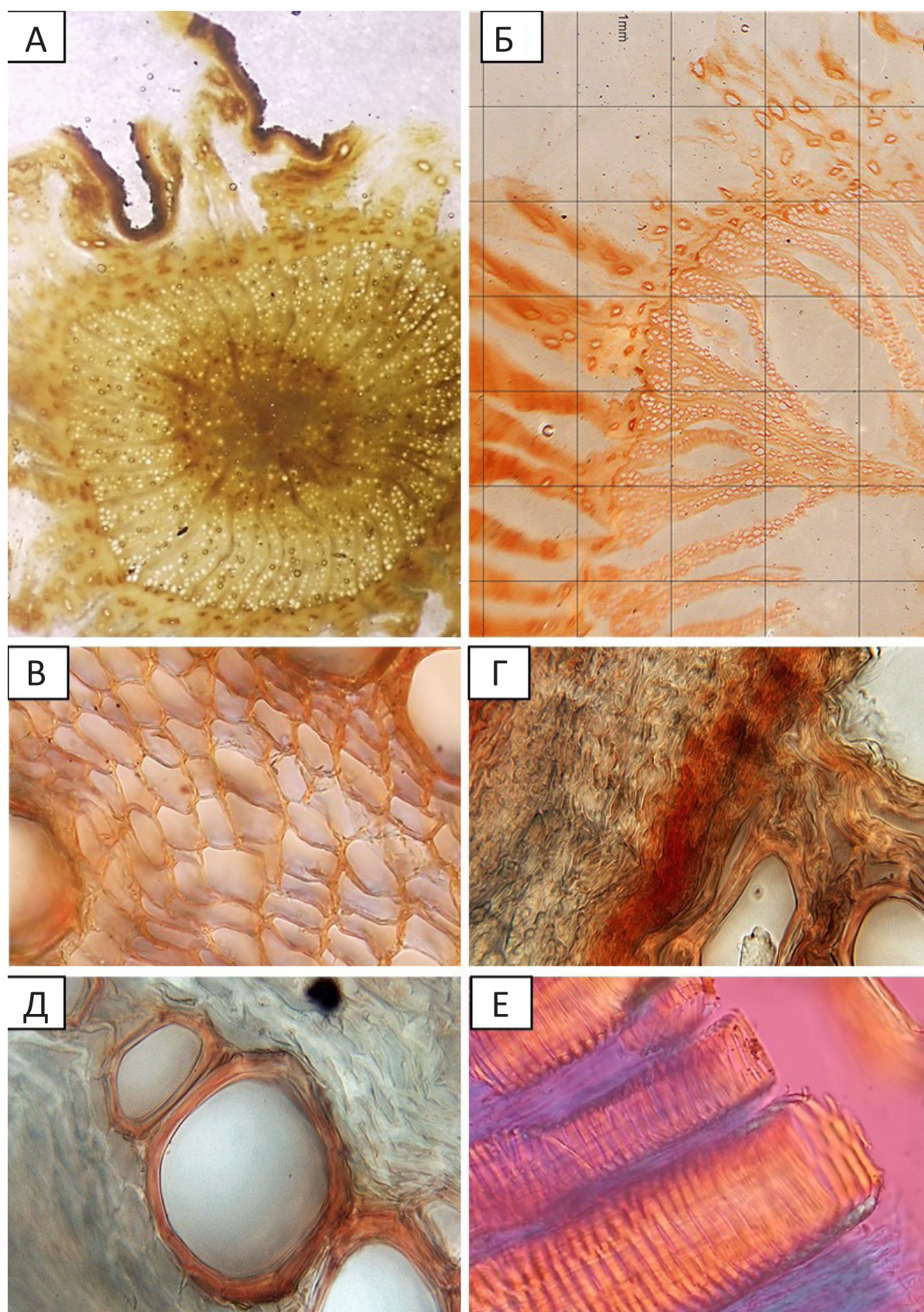


Рисунок 2 — Проводящие ткани корневищ и корней *A. archangelica*.

Примечание: А — поперечное сечение корня, общий вид с волнистым краем (×40); Б — фрагмент проводящих элементов ксилемы и флоэмы. Окраска раствором судана III (×400); В — паренхима сердцевинного луча (×400); Г — фрагмент камбия (×400); Д — сосудистые элементы на поперечном сечении. Окраска раствором судана III (×1000); Е — фрагмент сетчатых сосудов в поляризованном свете λ-светофильтр (×400).

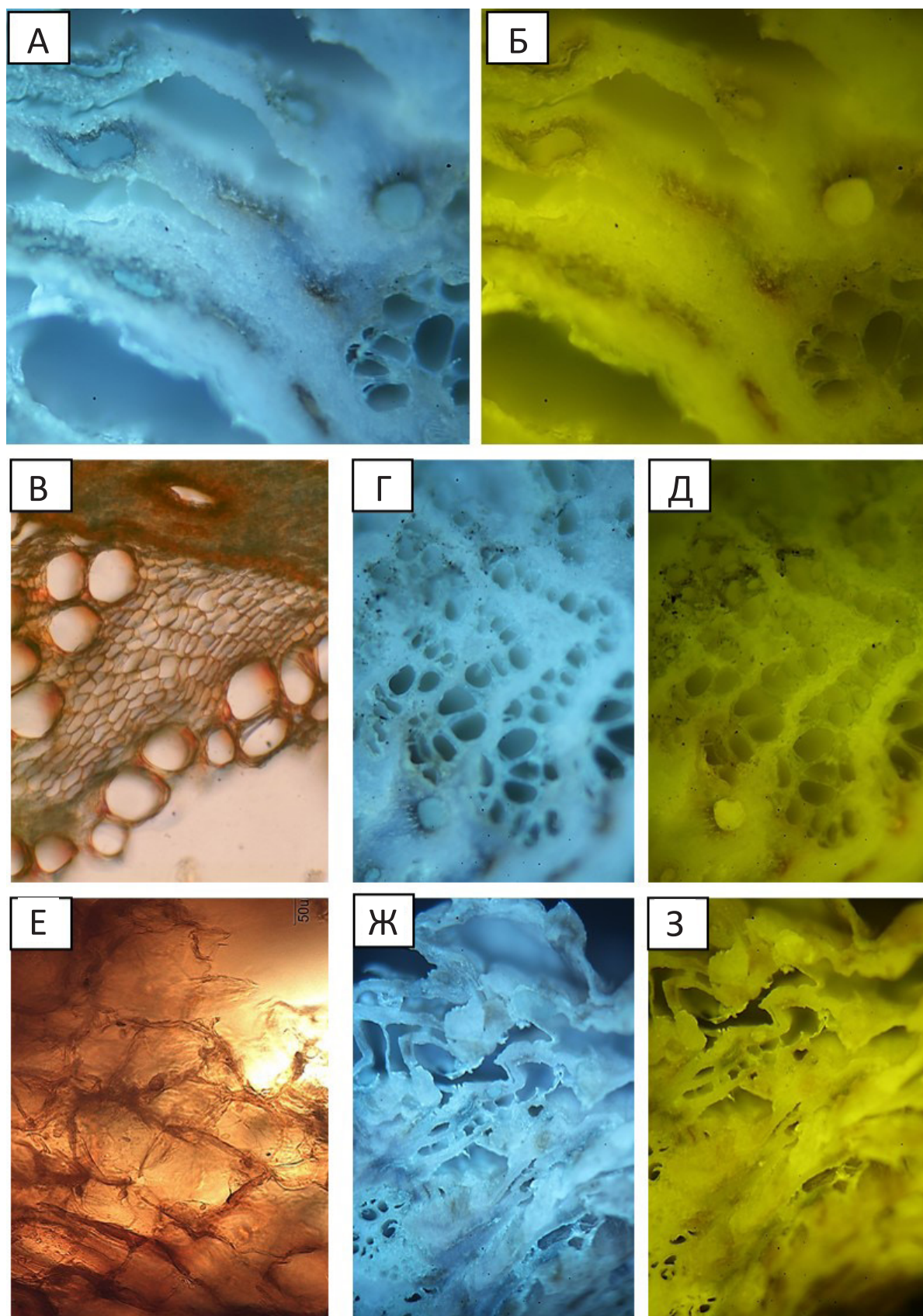


Рисунок 3 — Особенности люминесценции тканей корневищ и корней *A. archangelica*.

Примечание: А — флоэма в диапазоне возбуждения 330–400 нм (×400); Б — флоэма в диапазоне возбуждения $\lambda=420\text{--}550$ нм (×400); В — ксилема в видимом свете (×400); Г — ксилема в диапазоне возбуждения $\lambda=330\text{--}400$ нм (×400); Д — ксилема в диапазоне возбуждения $\lambda=420\text{--}550$ нм (×400); Е — пробка в видимом свете (×400); Ж — пробка в диапазоне возбуждения $\lambda=330\text{--}400$ нм (×400); З — пробка в диапазоне возбуждения $\lambda=420\text{--}550$ нм (×400).

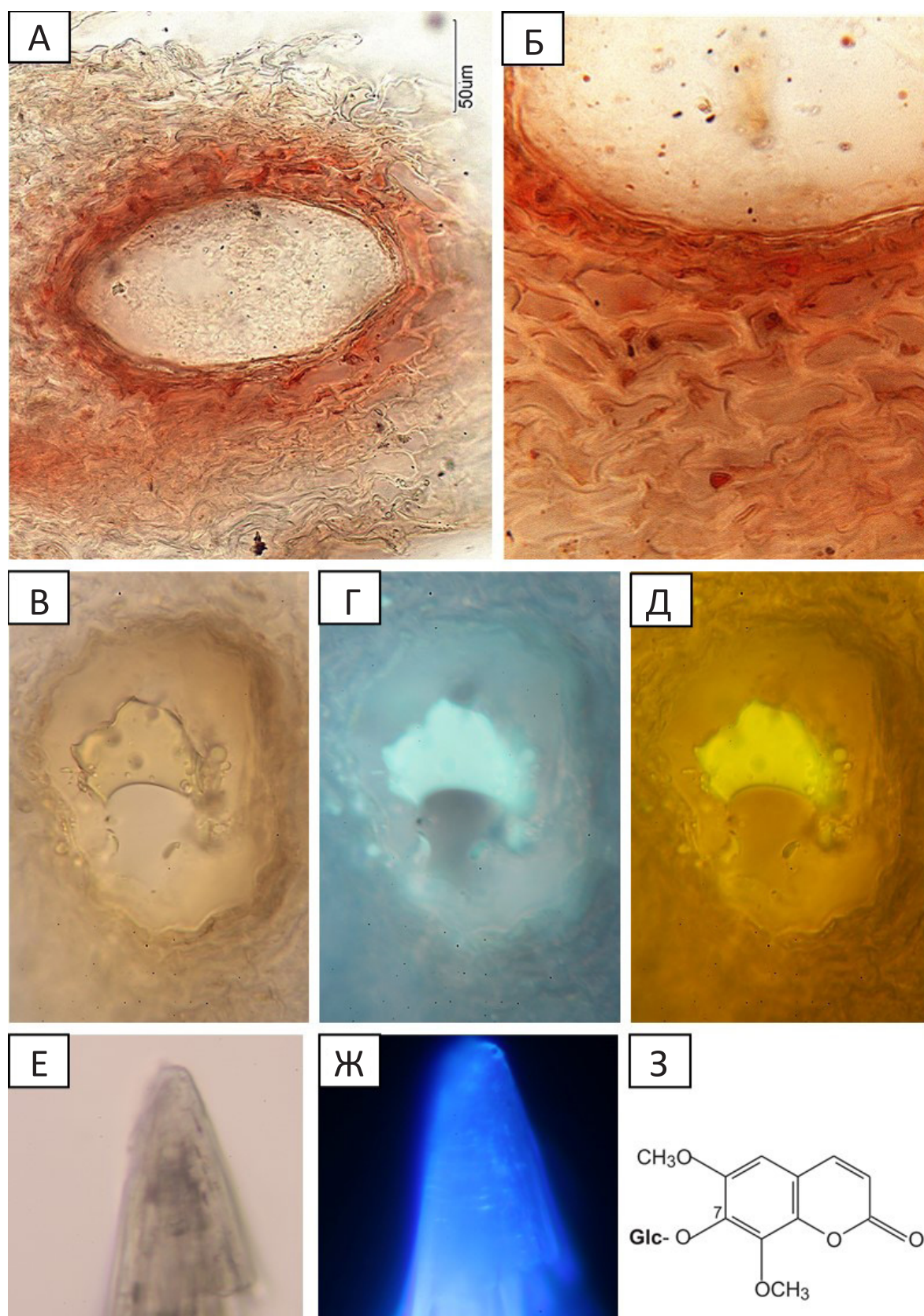


Рисунок 4 — Гистологические особенности схизогенных вместилищ корневищ и корней *A. archangelica*.

Примечание: А — окраска схизогенного вместилища раствором судана III ($\times 100$); Б — клетки эпителиального слоя и основной паренхимы вокруг вместилища. Окраска раствором судана III ($\times 400$); В — маслянистый секрет вместилища ($\times 100$); Г — люминесценция секрета в диапазоне возбуждения $\lambda=360-400$ нм ($\times 100$); Д — люминесценция секрета в диапазоне возбуждения $\lambda=420-550$ нм ($\times 100$); Е — кристалл стандартного образца ($\times 400$); Ж — люминесценция стандартного образца в диапазоне возбуждения $\lambda=360-400$ нм ($\times 100$); 3 — структурная формула стандартного образца элеутерозида В1.

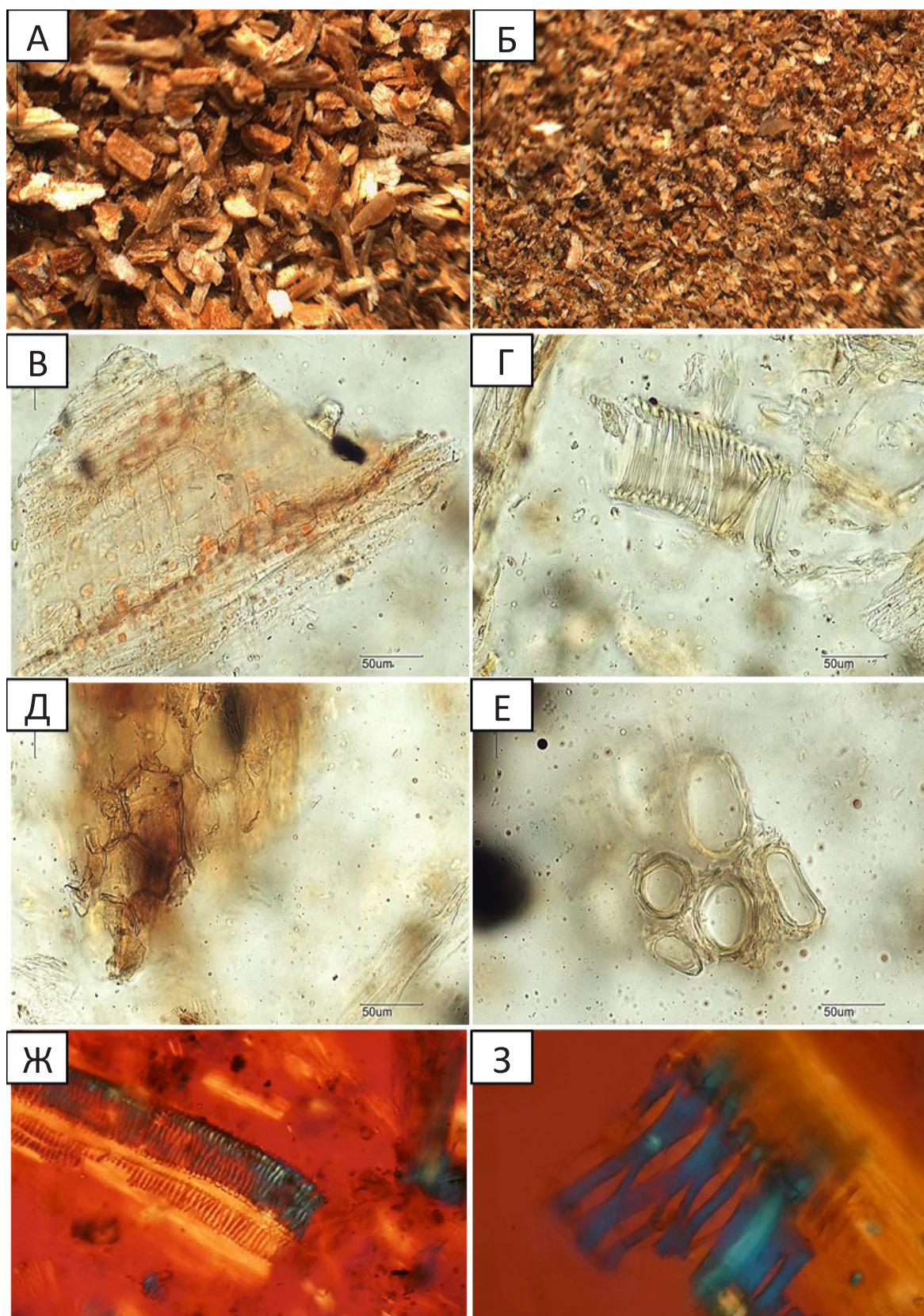


Рисунок 5 — Основные диагностируемые элементы порошка корневищ и корней *A. archangelica*.

Примечание: А — образец порошка с размером частиц проходящих сквозь сито 0,5 мм (×40); Б — образец порошка с размером частиц проходящих сквозь сито 0,25 мм (×40); В — фрагмент вместилища с каплями эфирного масла (×400); Г — фрагмент спирального сосуда (×400); Д — фрагмент пробки (×400); Е — фрагмент группы сосудов на поперечном сечении (×400); Ж — фрагмент сетчатых сосудов в поляризованном свете λ-светофильтр (×100); З — контрастирование клеточной стенки фрагмента сетчатого сосуда в поляризованном свете λ-светофильтр (×400).

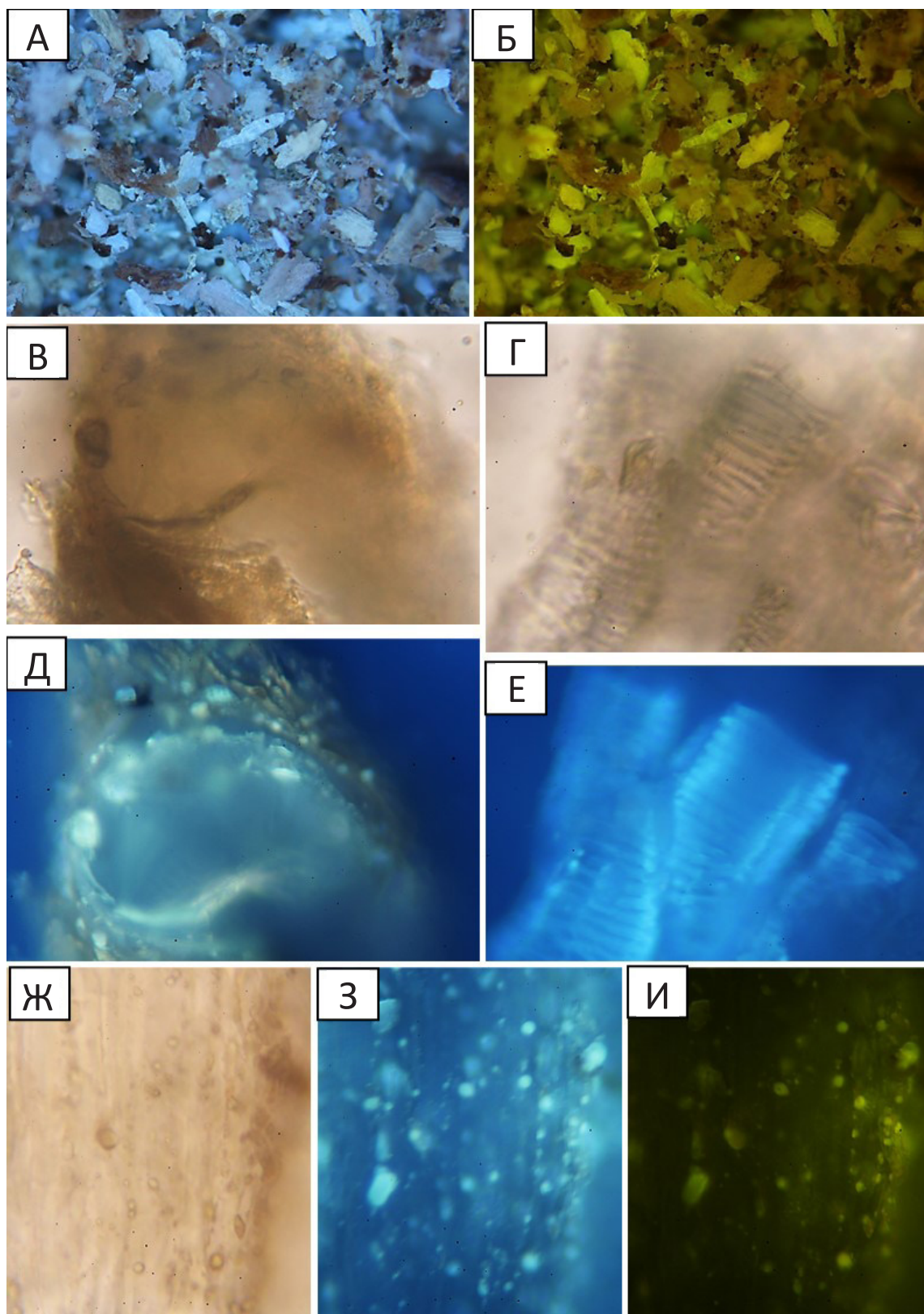


Рисунок 6 — Люминесценция элементов порошка корневищ и корней *A. archangelica*.

Примечание: А — сухой порошок с размером частиц, проходящих сквозь сито 0,25 мм, люминесценция в диапазоне возбуждения $\lambda=330-400$ нм ($\times 100$); Б — сухой порошок с размером частиц, проходящих сквозь сито 0,25 мм, люминесценция в диапазоне возбуждения $\lambda=420-550$ нм ($\times 100$); В — фрагмент вместилища с каплями масла в дневном свете ($\times 400$); Г — фрагмент сетчатых сосудов в дневном свете ($\times 400$); Д — люминесценция вместилища с каплями масла в диапазоне возбуждения $\lambda=330-400$ нм ($\times 400$); Е — люминесценция фрагмента сетчатых сосудов в диапазоне возбуждения $\lambda=330-400$ нм ($\times 400$); Ж — кристаллические включения в клетках основной паренхимы ($\times 400$); З — люминесценция кристаллических включений в диапазоне возбуждения $\lambda=330-400$ нм ($\times 400$); И — люминесценция кристаллических включений в диапазоне возбуждения $\lambda=420-550$ нм ($\times 400$).

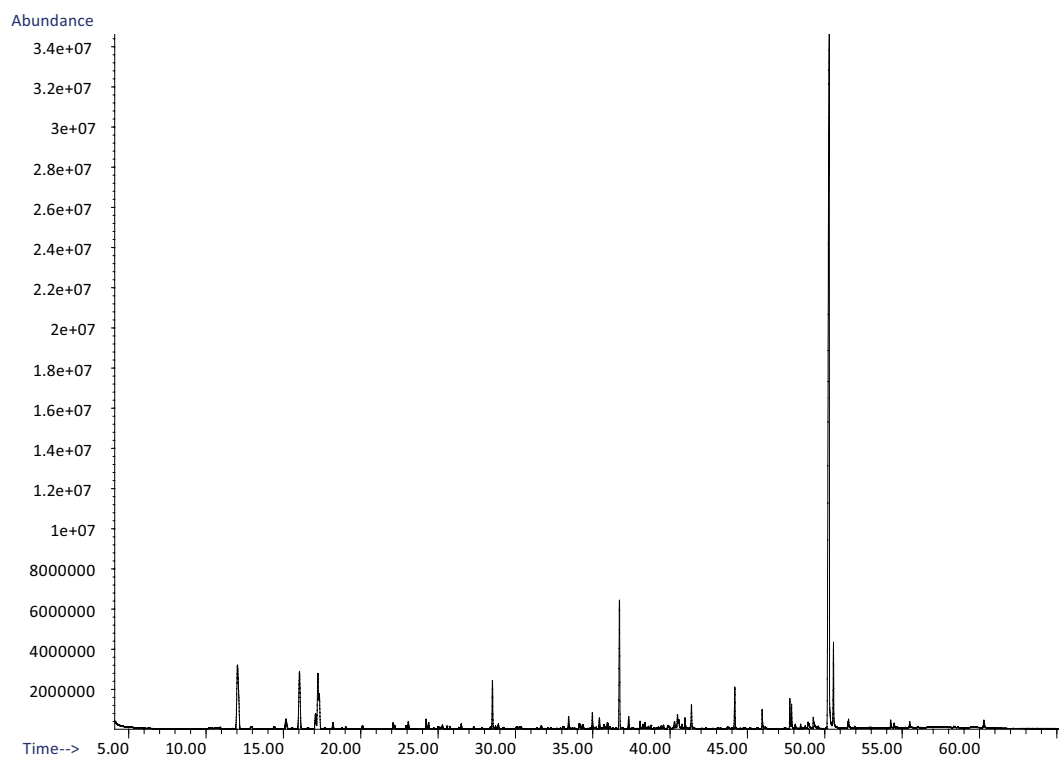


Рисунок 7 — ГХ-МС-хроматограмма гексановой фракции водно-спиртового извлечения из корневищ и корней *A. archangelica*.

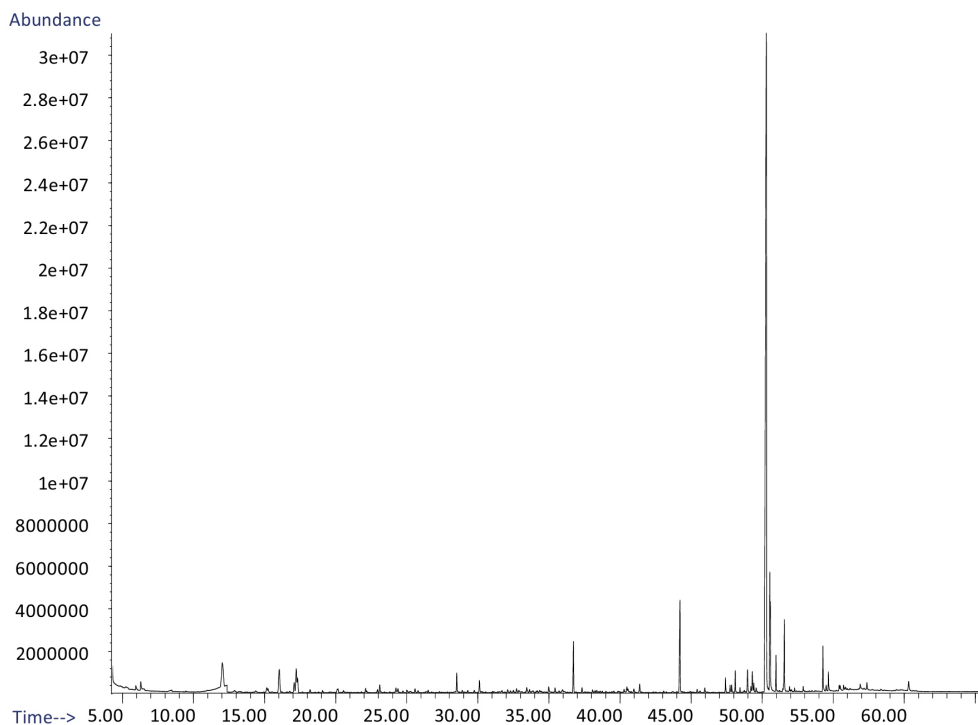


Рисунок 8 — ГХ-МС-хроматограмма хлороформной фракции водно-спиртового извлечения из корневищ и корней *A. archangelica*.

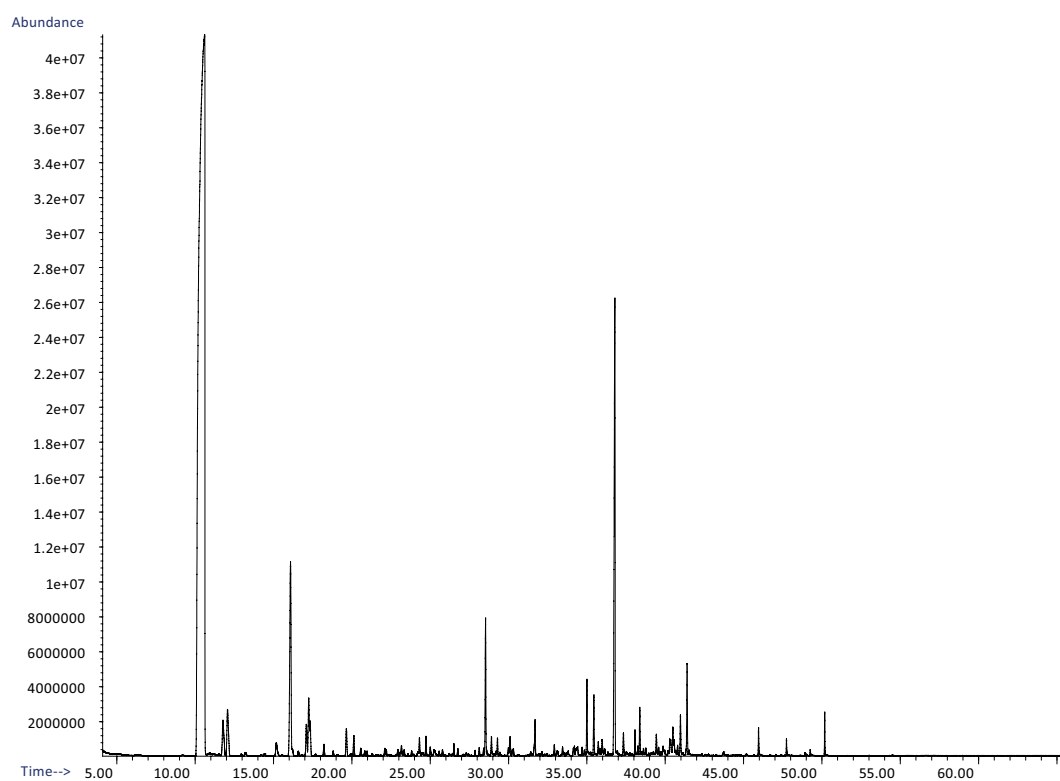


Рисунок 9 — ГХ-МС-хроматограмма эфирного масла из корневищ и корней *A. archangelica*.

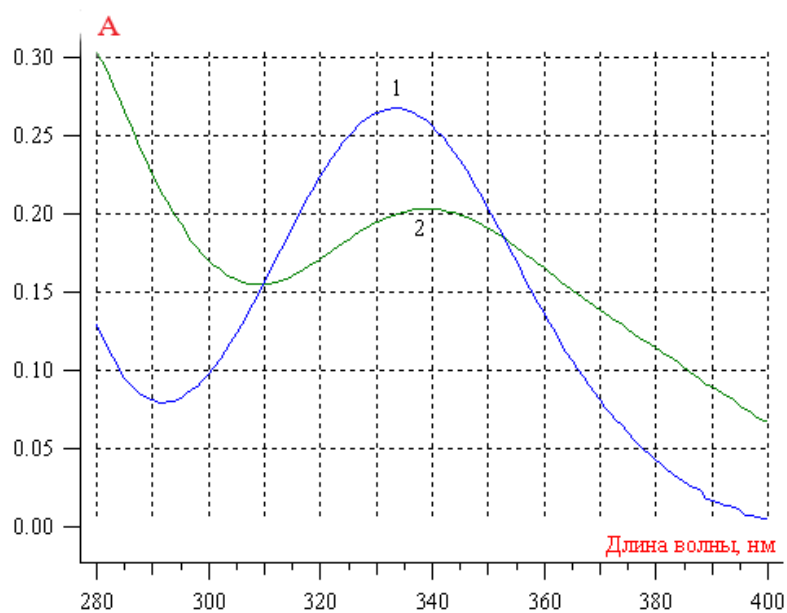


Рисунок 10 — Электронный спектр поглощения раствора СО кумарина и испытуемого раствора Б из корневищ и корней *A. archangelica*.

Примечание: 1 — СО кумарина, 2 — испытуемый раствор Б.

Таблица 1 — Компонентный состав летучих органических соединений липофильных фракций водно-спиртового извлечения и эфирного масла из дудника лекарственного корневищ и корней

№ п/п	Время удерживания, М±SD, %	Компонент	Обнаружено во фракции от общей площади всех компонентов, М±SD, %		
			Гексановой	Хлороформной	Эфирное масло
1.	11,73±0,163	α-Туйен, бициклический монотерпен	0,1±0,02	н/о	3,43±0,27
2.	12,042±0,060	α-Пинен, бициклический монотерпен	7,29±0,58	4,24±0,34	4,26±0,34
3.	12,93±0,050	Камфен, бициклический монотерпен	0,29±0,06	н/о	0,19±0,04
4.	13,184±0,060	2,4(10)-Туйадиен, бициклический монотерпен	0,07±0,01	н/о	0,34±0,07
5.	14,421±0,040	β-Пинен, бициклический монотерпен	0,25±0,05	н/о	0,21±0,04
6.	15,167±0,030	β-Мирцен, ациклический монотерпен	0,94±0,1	0,3±0,06	1,3±0,1
7.	16,056±0,070	3-Карен, бициклический монотерпен	5,02±0,4	1,82±0,15	15,22±1,22
8.	16,576±0,026	α-Терпинен, моноциклический монотерпен	0,11±0,02	0,05±0,01	0,32±0,06
9.	17,089±0,023	орто-Цимен, ароматическое соединение	1,08±0,09	0,57±0,06	2,14±0,17
10.	17,238±0,034	D-Лимонен, моноциклический монотерпен	3,82±0,31	1,46±0,12	3,67±0,29
11.	17,330±0,030	β-Фелландрен, моноциклический монотерпен	2,13±0,17	0,79±0,08	1,92±0,15
12.	17,673±0,026	β-транс-Оцимен, ациклический монотерпен	0,09±0,02	0,04±0,01	0,12±0,02
13.	18,211±0,025	β-цис-Оцимен, ациклический монотерпен	0,39±0,08	0,16±0,03	0,63±0,06
14.	18,799±0,021	γ-Терпинен, моноциклический монотерпен	0,07±0,01	0,04±0,01	0,28±0,06
15.	19,059±0,049	Сеуденон, моноциклический монотерпеноидный кетон	0,15±0,03	0,11±0,02	0,1±0,02
16.	19,912±0,030	4-Карен, бициклический монотерпен	0,04±0,01	0,03±0,01	0,15±0,03
17.	20,120±0,015	Терпинолен, моноциклический монотерпен	0,21±0,04	0,17±0,03	1,06±0,08
18.	20,559±0,025	пара-Цименен, ароматическое соединение	0,03±0,01	0,13±0,03	0,45±0,09
19.	22,101±0,023	транс-пара-2-Ментен-1-ол, моноциклический монотерпеноидный спирт	0,3±0,06	0,19±0,04	0,44±0,09
20.	22,196±0,019	Нео-алло-оцимен, ациклический монотерпен	0,18±0,04	0,07±0,01	0,29±0,06
21.	22,942±0,019	цис-2-пара-Ментен-1-ол, моноциклический монотерпеноидный спирт	0,19±0,04	0,17±0,03	0,4±0,08
22.	23,092±0,025	Вербенон, бициклический монотерпеноидный спирт	0,4±0,08	0,36±0,07	0,19±0,04
23.	23,573±0,017	пара-Ментанон, моноциклический монотерпеноид	0,03±0,01	0,01±0,01	0,14±0,03
24.	24,238±0,004	Вербенила этиловый эфир, бициклический монотерпеноидный эфир	0,45±0,09	0,24±0,05	н/о
25.	24,365±0,105	пара-Мента-1,5-диен-8-ол, моноциклический монотерпеноидный спирт	0,30±0,06	0,2±0,04	0,93±0,11
26.	24,493±0,022	Ментол, моноциклический монотерпеноидный спирт	0,02±0,01	0,03±0,01	0,21±0,04
27.	24,729±0,019	пара-Цименол-8, моноциклический монотерпеноидный спирт	0,06±0,01	0,1±0,02	0,94±0,12
28.	25,017±0,036	Криптон, моноциклический монотерпеноидный кетон	0,17±0,03	0,17±0,03	0,60±0,07
29.	25,267±0,048	цис-Пиперитол, моноциклический монотерпеноидный спирт	0,2±0,04	0,13±0,03	0,41±0,08
30.	25,304±0,011	Мирценаль, бициклический монотерпеноидный альдегид	н/о	н/о	0,35±0,07
31.	25,578±0,013	Сабинол, моноциклический монотерпеноидный спирт	0,17±0,03	0,20±0,04	0,26±0,05
32.	25,787±0,019	Пиперитол, моноциклический монотерпеноидный спирт	0,13±0,03	0,11±0,02	0,37±0,07
33.	26,412±0,021	3-Карен-2-ол, бициклический монотерпеноидный спирт	н/о	н/о	0,13±0,03
34.	26,514±0,018	Тимилметиловый эфир, ароматический эфир	н/о	н/о	0,57±0,05
35.	27,630±0,012	Пиперитон, моноциклический монотерпеноидный кетон	н/о	н/о	0,10±0,02
36.	28,407±0,024	Миртенил ацетат, бициклический монотерпеноидный эфир	0,11±0,02	0,05±0,01	0,39±0,08
37.	28,524±0,023	Борнилацетат, бициклический монотерпеноидный эфир	1,99±0,16	0,78±0,08	5,89±0,47
38.	28,906±0,011	Эукарвон, моноциклический монотерпеноид	0,27±0,05	0,10±0,02	1,11±0,09
39.	30,307±0,006	Карвилацетат, монотерпеновый эфир	0,09±0,02	0,05±0,01	0,41±0,08
40.	31,405±0,026	Циклосативен, бициклический сесквитерпен	0,07±0,01	0,05±0,01	0,3±0,06
41.	32,110±0,022	β-Элемен, моноциклический сесквитерпен	0,07±0,01	0,16±0,03	н/о
42.	33,444±0,011	α-Гурджунен, трициклический сесквитерпен	0,58±0,06	0,29±0,06	0,47±0,09
43.	33,695±0,012	Сативен, бициклический сесквитерпен	н/о	н/о	0,34±0,07
44.	34,131±0,023	β-Кариофиллен, бициклический сесквитерпен	0,26±0,05	0,08±0,02	0,43±0,09

№ п/п	Время удерживания, М±SD, %	Компонент	Обнаружено во фракции от общей площади всех компонентов, М±SD, %		
			Гексановой	Хлороформной	Эфирное масло
45.	34,204±0,012	α-Камфоленаль, моноциклический монотерпеноидный альдегид	0,21±0,04	0,08±0,02	0,48±0,10
46.	35,437±0,019	Дигидроагарафурен, трициклический сесквитерпеноид	0,48±0,10	0,21±0,04	2,63±0,21
47.	35,724±0,019	α-Муролон, бициклический сесквитерпен	0,26±0,05	0,12±0,02	0,84±0,09
48.	35,820±0,043	α-Фарнезен, ациклический сесквитерпеноид	0,11±0,02	0,03±0,01	0,45±0,09
49.	35,958±0,041	β-Бисаболон, ациклический сесквитерпен	0,52±0,11	0,07±0,01	1,18±0,09
50.	36,126±0,023	Купарен, моноциклический сесквитерпен	0,15±0,03	0,09±0,02	0,59±0,07
51.	36,745±0,085	Эпиглобулол, трициклический сесквитерпеноидный спирт	5,42±0,43	2,04±0,16	25,61±2,05
52.	36,877±0,019	α-Лонгипинен, трициклический сесквитерпен	0,07±0,01	0,03±0,01	0,22±0,04
53.	36,944±0,008	Гумулен, моноциклический сесквитерпен	0,08±0,02	0,03±0,01	0,38±0,08
54.	37,329±0,013	Элемол, моноциклический сесквитерпен	0,55±0,10	0,22±0,04	1,31±0,10
55.	38,373±0,013	Кариофиллена оксид, бициклический сесквитерпеноид	0,32±0,06	0,12±0,02	2,21±0,18
56.	38,504±0,016	Глобулол, трициклический сесквитерпеноид	0,11±0,02	0,06±0,01	0,32±0,06
57.	39,431±0,016	Булнесол, бициклический сесквитерпеноидный спирт	0,08±0,02	н/о	1,19±0,10
58.	39,576±0,007	γ-Эудесмол, бициклический сесквитерпеноидный спирт	0,23±0,05	0,08±0,02	0,60±0,05
59.	39,859±0,009	α-Эудесмол, бициклический сесквитерпеноидный спирт	0,22±0,04	0,09±0,02	0,73±0,08
60.	39,960±0,010	Агаруспирол, бициклический сесквитерпеноидный спирт	0,18±0,04	0,06±0,01	0,38±0,08
61.	40,289±0,011	α-Гуайен, бициклический сесквитерпен	0,48±0,10	0,20±0,04	0,82±0,09
62.	40,484±0,016	Гуайол, бициклический сесквитерпеноидный спирт	0,75±0,08	0,19±0,04	1,57±0,13
63.	40,566±0,015	β-Эудесмол, бициклический сесквитерпеноидный спирт	0,51±0,06	0,20±0,04	0,93±0,05
64.	41,384±0,007	α-Бисаболол, моноциклический сесквитерпеноидный спирт	1,13±0,09	0,40±0,08	н/о
65.	44,203±0,069	Ангелицин, фуранокумарин	1,84±0,15	4,18±0,33	н/о
66.	47,858±0,009	Гексадекановая кислота, этиловый эфир, эфир жирной кислоты	0,91±0,08	0,29±0,06	н/о
67.	48,105±0,023	Цитроптен, метоксикумарин	0,25±0,05	0,73±0,08	н/о
68.	48,441±0,012	Ксантiletин, пиранокумарин	0,18±0,04	0,15±0,03	н/о
69.	48,948±0,093	Метоксален, фуранокумарин	0,59±0,06	0,91±0,10	н/о
70.	49,306±0,023	Бергаптен, фуранокумарин	0,10±0,02	0,85±0,09	н/о
71.	49,581±0,009	Феллоптерин, пренилированный кумарин	0,14±0,03	0,17±0,03	н/о
72.	50,254±0,160	Остол, пренилированный кумарин	49,72±3,98	44,06±3,52	1,54±0,12
73.	50,570±0,030	Ороселон, фуранокумарин	3,76±0,30	2,60±0,21	н/о
74.	51,549±0,046	Изоимпинеллин, фуранокумарин	0,38±0,08	2,48±0,21	н/о
75.	52,882±0,025	Императорин, пренилированный кумарин	0,08±0,02	0,19±0,04	н/о
76.	54,268±0,033	Оксипеудацин, фуранокумарин	0,47±0,09	1,65±0,13	н/о
77.	55,488±0,011	Декурсин, пиранокумарин	0,48±0,10	0,49±0,10	н/о
78.	56,002±0,014	Селинидин, пиранокумарин	0,24±0,05	0,29±0,06	н/о
79.	60,298±0,040	Диметил-2-оксо-2,8,9,10-тетрагидропирано(2,3-f)хромен, пиранокумарин	0,69±0,08	0,91±0,11	н/о
По классам компонентов: средние значения, % (в скобках указано количество компонентов соответствующей группы соединений)					
Пренилированные кумарины			49,94 (3)	44,42 (3)	1,54 (1)
Монотерпены			26,03 (32)	12,04 (28)	46,2 (34)
Сесквитерпены			12,63 (23)	4,82 (22)	43,5 (22)
Сесквитерпеноиды			9,58 (12)	3,49 (11)	35,23 (11)
Монотерпеноиды			5,07 (17)	2,90 (17)	13,53 (20)
Фуранокумарины			7,14 (6)	12,67 (6)	н/о
Ароматические соединения			1,11 (2)	0,7 (2)	2,59 (2)
Пиранокумарины			1,59 (4)	1,84 (4)	н/о
Метоксикумарины			0,25 (1)	0,73 (1)	н/о
Жирные кислоты			0,91 (1)	0,29 (1)	н/о

Примечание: М — среднее значение, SD — стандартное отклонение ; н/о — не обнаружен.

Таблица 2 — Результаты валидации методики определения суммы кумаринов в корневищах и корнях *A. archangelica*

Валидационный параметр	Условия/диапазон	Критерии приемлемости	Результат
Специфичность	Анализ «холостого» раствора	$A \leq 0,05$	$A \leq 0,02$
Линейность	2,0–20,0 мкг/мл ($n=10$)	$r \geq 0,990$	$r=0,9997$
Аналитическая область	2,0–20,0 мкг/мл (в пересчёте на кумарин)	Соответствует диапазону линейности; 80–120% от ожидаемого содержания в сырье	Диапазон установлен и подтвержден
Правильность	Метод добавок	98–102%	98,9%
Повторяемость	$n=6$	$RSD \leq 2,0\%$	$RSD=0,8\%$
Промежуточная прецизионность	$n=3$ дня	$RSD \leq 2,0\%$	$RSD=1,5\%$

матрицы при 335 нм ($A \leq 0,02$).

Полученные результаты валидации (табл. 2) демонстрируют соответствие методики предъявляемым требованиям в нормативных документах, и характеризуются удовлетворительной специфичностью, линейностью, точностью и прецизионностью, что подтверждает пригодность предложенной методики для целей фармакопейной стандартизации ЛРС *A. archangelica* по суммарному содержанию суммы кумаринов. На рисунке 10 представлен спектр поглощения раствора Б СО кумарина и испытуемого раствора Б (максимум при 335 нм).

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые были проведены морфолого-анатомическое и газохроматографическое исследования дудника лекарственного корневищ и корней алтайского происхождения.

Результаты изучения внешних и микроскопических признаков согласуются с ранее опубликованными данными [5, 6]. Впервые обнаружены особенности люминесценции анатомических структур сырья *A. archangelica* в сравнении с РСО элеутерозида В1, что предварительно позволяет трактовать локализацию БАВ. Наиболее диагностична в этом случае светло-голубая люминесценция клеток флоэмы и секрета схизогенных вместилищ в диапазоне возбуждения 330–400 нм, обусловленная веществами кумариновой природы. Также уточнены гистологические особенности маркерного признака — схизогенных вместилищ, что в дальнейшем даёт возможность идентифицировать изучаемый объект в процессе приёмочного контроля ЛРС, например, в сравнении с дудником лесным (*Angelica sylvestris* L.) [30, 31]. Усовершенствованы методы диагностики порошка корневищ и корней *A. archangelicae* и подтверждена целесообразность использования люминесцентной и поляризационной микроскопии при диагностике специфических схизогенных вместилищ,

проводящих элементов и кристаллических включений. Анализ микроскопических признаков порошка ЛРС является обязательным критерием при приёмке сырья и контроле качества ЛП на основе дудника лекарственного корневищ и корней. Полученные данные позволят разработать раздел «Идентификация. Микроскопические признаки» проекта ФС «Дудника лекарственного корневища и корни».

Ранее для корневищ и корней *A. archangelicae* идентифицированы: пренилированные кумарины — остол [7], умбеллипренин, императорин, изоимператорин, феллоптерин; гидроксикумарины — умбеллиферон; фуранокумарины — ангелицин, бергаптен, псорален, ксантотоксин, ороселон, метоксален, ксантотоксол, архангелицин, пимпинеллин, изопимпинеллин [17–19, 21]. В сырье, заготовленном в Республике Башкортостан, ведущими компонентами являлись ороселон (71,36%), остол (5,09%), бергаптен (2,74%), метоксален (2,65%), ангелицин (1,69%) [17]. Настоящим исследованием установлено, что ведущим компонентом водно-спиртового экстракта является остол (49,72%). По-видимому, он является ведущим компонентом корневищ и корней *A. archangelicae* алтайского происхождения. Впервые здесь же идентифицированы ципроптен, ксантилетиин, декурсин, селинидин.

Содержание эфирного масла в подземной части *A. archangelica* значительно варьируется в зависимости от региона произрастания растения. Например, в Республике Башкортостан — 0,82% [32], в окрестностях горы Озрен, Сербия — 0,10% [8], в Тернопольской области, Украина — 0,13% [33], в высокогорных районах Индии в Потивас (2200 м) — 0,28%, Рудрапраят (3300 м) — 0,33%, Уттаракши (3500 м) — 0,35% [34]. Содержание эфирного масла в исследуемом образце составило 0,09%, что согласно монографии 01/2013:1857 «*Angelica archangelica* root» Европейской фармакопеи 11 издания не соответствует нормативному значению — не менее 2 мл/кг (0,2%). Низкое

содержание эфирного масла может быть обусловлено местом и временем заготовки, климатическими условиями, химическим составом почвы и другими факторами, а также температурой сушки (45°C), которая не соответствует требованиям для эфирномасличного сырья 40°C^{15,16}, что необходимо учитывать при организации заготовки ЛРС.

В исследовании А. Foryska и соавт. указано, что в состав эфирного масла *A. archangelica* румынского, финляндского и сербского происхождения входят от 62 до 122 компонентов [13]. В Кемеровской области, РФ обнаружено 75 компонентов [15], а в Сербии — 88 соединений. Наибольшую часть компонентного состава эфирного масла составляют монотерпены и монотерпеноиды [35, 36]. В эфирном масле *A. archangelica*, произрастающем в Республике Башкортостан, преобладают сесквитерпеноиды, которых в 2,6 раза больше, чем монотерпеноидов [19]. В настоящем исследовании в эфирном масле алтайского *A. archangelica* идентифицировано 62 компонента (возможно улетучивание компонентов), основу которых представляют монотерпены (46,2%), сесквитерпены (43,5%) и сесквитерпеноиды (35,23%). В меньшем количестве обнаружены монотерпеноиды (13,53%).

Эфирное масло из северных регионов Европы характеризовалось высоким уровнем α-пинена (65,3%), α-фелландрена (5,9–15,4%) и δ-3-карена (15,3%), в то время, как у образцов с юга его уровень был самым низким 0–0,2%; на востоке и северо-востоке ведущим являлся α-пинен (от 15,7% до 20,8%); на северо-востоке отмечались высокие концентрации β-фелландрена (13,5–16,9%), δ-3-карена (15,4–16,9%), лимонена (8,0–9,0%), сабинена (5,0–7,5%), когда концентрация последнего на востоке была выше (5,9–14,85%); на юго-востоке β-фелландрена (13,8–18,5%), α-пинена (11,4–15,0%), δ-3-карена (10,8–11,9%), α-цимена (6,8–10,6%) и α-фелландрена (5,9–8,6%) [13, 14]. Доминирующими компонентами *A. archangelica* сибирского подвида являются лимонен (30,47%) и α-пинен (23,6%) [15]. Профиль летучих органических соединений эфирного масла *A. archangelica* алтайского происхождения наиболее схож с представителями флоры Литвы и Сербии [14, 16], где преобладают: α-пинен (19,4%, 29,7%), δ-3-карен (16,0%, 14,2%), β-фелландрен (15,4%), 15-пентадеканол (14,9%), лимонен (8,8%) и остол (8,8%).

В настоящем исследовании эфирное масло состоит из 62 компонентов, среди которых ведущими являются эпиглобулол (25,61%), 3-карен (15,22%), борнилацетат (5,89%), α-пинен (4,26%) и D-лимонен (3,67%), β-фелландрен (1,92%), остол (1,54%). Очевидно, что, несмотря на географические различия, эфирное масло *A. archangelica* алтайского происхождения содержит в себе видоспецифические компоненты (3-карен, α-пинен, D-лимонен, β-фелландрен, остол), характерные для эфирного масла растений представленных местообитаний, но в разных соотношениях, что позволяет его считать аутентичным. Остол — единственный среди кумаринов *A. archangelica*, который присутствует в эфирном масле (1,54%), что подтверждается литературными данными [14, 37] и может служить маркером для подтверждения подлинности эфирного масла корневищ и корней *A. archangelica*. Предварительно можно сказать, что впервые в эфирном масле корневищ и корней *A. archangelica* идентифицированы орто-цимен, сеуденон, 4-карен, нео-алло-оцимен, параментанон, сабинол, 3-карен-2-ол, тимилметилловый эфир, эукарвон, α-гурджулен, α-камфоленаль, α-фарнезен, эпиглобулол, α-лонгипинен, глобулол, гуайол, булнесол, агаруспирол, гуайол. Проведённый анализ позволяет сделать вывод, что профиль БАВ *A. archangelica* алтайского происхождения представляет собой отдельный хемотип, который требует индивидуальных стандартов оценки качества. Полученные данные о ведущих компонентах терпеновой и кумариновой природы позволяют разработать разделы «Идентификация. Определение основных групп биологически активных веществ».

Предложенная методика количественного определения суммы кумаринов в пересчёте на кумарин спектрофотометрическим методом в корневищах и корнях *A. archangelica* основана на специфических химических свойствах кумарина и его производных, содержащих бензо-α-пириновое ядро, интенсивно поглощающих свет в ультрафиолетовой области спектра. На этапе извлечения суммы кумаринов из ЛРС применяли экстракцию спиртом 96% с последующей жидкость-жидкостной экстракцией. Этанольная экстракция в данном случае обеспечивает полное извлечение как свободных кумаринов, так и их гликозидных форм. На следующем этапе водно-спиртовой раствор экстракта подкисляли до pH 2–3 и проводили трёхкратную экстракцию этилацетатом, что позволяет эффективно выделить нейтральные (молекулярные) и слабокислые формы кумаринов из полярной матрицы и, как следствие, оценить степень их количественного перехода в этилацетатную фазу. Этилацетат выбран в качестве экстрагента благодаря оптимальной полярности,

¹⁵ Правила сбора и сушки лекарственных растений (сборник инструкций) / М-во здравоохранения СССР, Гл. аптечное управление, Всесоюз. информационное бюро и др. — Москва: Медицина, 1985. — 328 с.

¹⁶ Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов) / В.А. Куркин. — 6-е издание, переработанное и дополненное. — Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт». — 2024. — С. 1268.

обеспечивающей высокую избирательность по отношению к целевым анализам и минимальное соэкстрагирование таких балластных веществ, как органические кислоты, сахара и пигменты. Полученное органическое извлечение упаривали досуха и растворяли остаток в спирте 70% для последующего спектрофотометрического анализа. На этапе спектрофотометрической детекции при щелочном гидролизе лактонного кольца кумаринов происходит раскрытие цикла с образованием соответствующего фенолят-аниона, который характеризуется гипсохромным сдвигом максимума поглощения в диапазоне длин волн 330–340 нм. В настоящей работе измерение оптической плотности проводили при длине волны 335 нм, что обеспечивает высокую чувствительность и специфичность определения суммы кумаринов в щелочной среде по сравнению с измерением в нейтральной среде. Такая схема пробоподготовки обеспечивает высокую воспроизводимость результатов и минимизирует фоновое поглощение, которое может быть обусловлено сопутствующими компонентами растительного сырья.

Следует отметить, что ведущим кумарином в исследуемом сырье алтайского происхождения является остол (см. табл. 1) — пренилированный производный кумарина с отличной от кумарина молекулярной массой (молекулярная масса кумарина 146,14 г/моль, молекулярная масса остола — 244,3 г/моль) и молярным коэффициентом поглощения. При проведении анализа в качестве СО использовали кумарин (1,2-бензопирон) ввиду отсутствия сертифицированного СО остола, поскольку он представляет собой базовую хромофорную структуру для всего класса кумаринов и широко применяется при стандартизации ЛРС, содержащего кумарины. В связи с этим в результаты количественного определения вносится систематическая погрешность: истинное содержание остола может отличаться от полученного значения вследствие различий в спектральных характеристиках и молекулярных массах стандартного и определяемого соединений.

Содержание суммы кумаринов, определяемое спектрофотометрическим методом в щелочной среде при длине волны 335 нм, составило $1,50 \pm 0,08\%$ в пересчёте на кумарин. Полученное значение находится в пределах, характерных для корневищ и корней *A. archangelica*. По данным литературы суммарное содержание кумаринов варьирует от 0,1 до 3,2% в зависимости от региона произрастания и условий заготовки сырья [17, 19, 38]. Результат 1,5% коррелирует с данными ГХ-МС: при экстрактивности водно-спиртового экстракта ~20% и доле остола ~49% и 44% в гексановой и хлороформной фракциях, расчётное содержание

кумаринов составляет 1,5–2,0%, что подтверждает достоверность методики. Тем не менее, при отсутствии сертифицированного СО остола данный подход остаётся допустимым для целей фармакопейной стандартизации.

Ограничения исследования

У представленной методики количественного определения суммы кумаринов спектрофотометрическим методом есть ключевое ограничение — потенциальная интерференция со стороны других УФ-активных соединений, в частности, фенолкарбоновых кислот и флавоноидных агликонов, которые, как и кумарины, способны экстрагироваться этилацетатом из подкисленной водной фазы. Поскольку окончательное измерение проводится без хроматографического разделения, регистрируемое значение оптической плотности при 335 нм может включать вклад не только кумаринов, но и указанных соэкстрагированных веществ, что может завышать результаты количественного определения. Несмотря на указанное ограничение, полученные в настоящем исследовании данные, представляют ценность для разработки фармакопейной статьи и могут быть дополнены в ходе последующих исследований с расширенной выборкой и использованием хроматографических методов количественного анализа.

Таким образом, предложенная методика, основанная на спектрофотометрическом определении суммы кумаринов, может быть рекомендована для включения в проект ФС на ЛРС при условии чёткого указания «в пересчёте на кумарин» и необходимости подтверждения результатов хроматографическими методами при необходимости определения содержания конкретных соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое макроскопическое, микроскопическое, микрохимическое и гистохимическое исследование позволило обобщить результаты диагностики корневищ и корней *A. archangelica*, а также дополнить известные особенности строения новыми данными по поляризации тканей и их люминесценции. Морфологически фрагменты поверхности корней с волнисто-морщинистой текстурой, а фрагменты корневищ покрыты грубой поперечно-морщинистой пробкой. Люминесценция тканей корневищ и корней *A. archangelica* обусловлена сложным химическим составом в основном за счёт фенольных соединений. Наиболее диагностична светло-голубая люминесценция клеток флоэмы и секрета схизогенных вместилищ в диапазоне длин волн возбуждения 330–400 нм, обусловленная веществами кумариновой природы. Доказана целесообразность использования

поляризационной микроскопии при диагностике специфических проводящих элементов в порошкованном сырье дудника. Обоснована целесообразность применения гистохимической реакции с раствором судана III, диагностирующей схизогенные вместилища, капли секрета и клеточные стенки сосудистых элементов.

ГХ-МС анализ липофильных фракций водно-спиртового экстракта и эфирного масла суммарно выявил 79 компонентов, включая терпены и кумарины. Установлено, что остол является ведущим соединением по классу кумаринов в водно-спиртовом экстракте (до 49,72%), тогда как в эфирном масле ключевую роль играет эпиглобулол (25,61%). Такое распределение доминирующих соединений из различных групп БАВ подтверждает

необходимость отдельной стандартизации полярных и неполярных фракций ЛРС.

Содержание суммы кумаринов спектрофотометрическим методом составило $1,50 \pm 0,08\%$ в пересчете на кумарин, что соответствует литературным данным и может быть предложено в качестве норматива в проекте фармакопейной статьи. Несмотря на указанные ограничения, связанные с использованием кумарина в качестве СО, метод демонстрирует высокую прецизионность и пригоден для анализа качества ЛРС.

Таким образом, настоящее исследование вносит вклад в стандартизацию ЛРС *A. archangelica* и способствует повышению контроля качества фитопрепаратов на его основе.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.И. Шишкалов — проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; И.Н. Зилфикаров — определение концепции, руководство, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; В.М. Рыжов — проведение исследования, визуализация, пересмотр и редактирование рукописи; Т.К. Рязанова — проведение исследования, работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи; Т.А. Ибрагимов — написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; М.А. Абдурахманова — проведение исследования, работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи; В.В. Артемьева — пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Марчишин С.М., Потішний І.М. Морфологоанатомічний аналіз листя дудника лісового (*Angelica sylvestris* L.) і дягеля лікарського (*Angelica archangelica* L.) // Фармацевтичний журнал. — 2014. — № 5. — С. 86–92.
2. Liao C. New insights into the phylogeny of *Angelica* and its allies (*Apiaceae*) with emphasis on East Asian species, inferred from nrDNA, cpDNA, and morphological evidence // *Systematic Botany*. — 2013. — Vol. 38, No. 1. — P. 266–281. DOI: 10.1600/036364413X662060
3. Forycka A., Morozowska M. Micromorphology and anatomy of fruits of *Angelica archangelica* L. (*Apiaceae*) and their intraspecific differentiation // *Herba Polonica*. — 2020. — Vol. 66, No. 4. — P. 1–13. DOI: 10.2478/herp-2020-0018
4. Aktürk C., Özerkan M., Yilmaz A., Kaynak G., Yilmaz Ö. A new distribution area of *Angelica archangelica* L. (*Apiaceae*) around Uludağ (Bursa) and its micromorphological, anatomical, palynological properties // *Journal of Biological and Environmental Sciences*. — 2022. — Vol. 16, No. 47. — P. 22–32.
5. Григорян Э.Р., Орловская Т.В. Морфолого-анатомическое изучение корневищ и корней дудника обыкновенного // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Пятигорская государственная фармацевтическая академия. Том Выпуск 67. — Пятигорск: Пятигорская государственная фармацевтическая академия, 2012. — С. 24–28. EDN: WBONAD
6. Шакирова Ф.А., Кудашкина Н.В., Баширова Р.М., Файзуллина Р.Р. Анатомическая характеристика листьев и корней дягеля лекарственного из флоры Башкортостана // Гаммермановские чтения-2011: научно-методическая конференция, Санкт-Петербург, 01–03 февраля 2011 года. — Санкт-Петербург: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2011. — С. 91–92. EDN: VRUZAB
7. Korpinen R.I., Välimaa A.L., Liimatainen J., Kunas S. Essential oils and supercritical CO₂ extracts of arctic *Angelica* (*Angelica archangelica* L.), marsh labrador tea (*Rhododendron tomentosum*) and common tansy (*Tanacetum vulgare*) — chemical compositions and antimicrobial activities // *Molecules*. — 2021. — Vol. 26, No. 23. — P. 7121. DOI: 10.3390/molecules26237121
8. Nemeth S., Paşca B., Teodorescu A., Coita I., Teaha D. Coumarins isolated from the dry roots of *Angelica*

- archangelica* L. and their antibacterial activity // Analele Universității din Oradea, Fascicula: Ecotoxicologie, Zootehnie și Tehnologii de Industrie Alimentară. – 2015. – Vol. XIV. – P. 355–362.
9. Aćimović M.G., Pavlović S.D., Varga A.O. Chemical composition and antibacterial activity of *Angelica archangelica* root essential oil // Natural Product Communications. – 2017. – Vol. 12, No. 2. – P. 205–206.
 10. Aćimović M., Rat M., Pezo L., Lončar B., Pezo M., Miljković A., Lazarević J. Biological and chemical diversity of *Angelica archangelica* L. – case study of essential oil and its diological activity // Agronomy. – 2022. – Vol. 12. – P. 1570. DOI: 10.3390/agronomy12071570
 11. Alloush M., Mallion C., Sarker S.D., Rahman, M.M. Coumarins from the roots of *Angelica archangelica* and antibacterial activity against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* // Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2022. – Vol. 20, No. 3. – P. 275–281. DOI: 10.3329/dujps.v20i3.59793
 12. Fraternali D., Teodori L., Rudov A., Prattichizzo F., Olivieri F.G., Albertini A., Cristina M. The in vitro activity of *Angelica archangelica* L. essential oil on inflammation // Journal of Medicinal Food. – 2018. – Vol. 21, No. 12. – P. 1238–1243. DOI: 10.1089/jmf.2018.0017
 13. Forycka A., Buchwald W. Variability of composition of essential oil and coumarin compounds of *Angelica archangelica* L. // Herba Polonica. – 2019. – Vol. 65, No. 4. – P. 1238–1243. DOI: 10.1089/jmf.2018.0017
 14. Nivinskienė O., Butkienė R., Mockutė D. The Chemical composition of the essential oil of *Angelica archangelica* L. roots growing wild in Lithuania // Journal of Essential Oil Research. – 2005. – Vol. 17, No. 4. – P. 373–377. DOI: 10.1080/10412905.2005.9698934
 15. Щипицына О.С. Сравнительный анализ эфирного масла из корней сибирского и европейского подвидов *Angelica archangelica* // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 5. – С. 126–127. EDN: NQXMTV
 16. Lunz K., Stappen I. Back to the roots-an overview of the chemical composition and bioactivity of selected root-essential oils // Molecules. – 2021. – Vol. 26, No. 11. – P. 3155. DOI: 10.3390/molecules26113155
 17. Кудашкина Н.В. Биохимическое обоснование использования *Angelica archangelica* L. в монастырской практике // Традиционная медицина. – 2015. – № 2(41). – С. 41–43. EDN: UIWYDR
 18. Härmälä P. Strategy for the isolation and identification of coumarins with calcium antagonistic properties from the roots of *Angelica archangelica* // Phytochemical Analysis. – 1992. – Vol. 3, No. 1. – P. 42–48. DOI: 10.1002/pca.2800030108
 19. Баширова Р.М., Шакирова Ф.А., Кудашкина Н.В., Галкин Е.Г., Мустафин А.Г. Кумарины корней и листьев дягиля лекарственного *Angelica archangelica* L. Уральского региона // Вестник Башкирского университета. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 1078–1080.
 20. Oude Nijhuis R.A.B., Kuipers T., Oors J.M., Herregods T.V.K., Kessing B.F., Schuitenmaker J.M., Smout A.J.P.M., Bredenoord A.J. The effect of STW5 (Iberogast) on reflux symptoms in patients with concurrent dyspeptic symptoms: a double-blind randomized placebo-controlled crossover trial // J Neurogastroenterol Motil. – 2023. – Vol. 30, No. 1. – P. 54–63. DOI: 10.5056/jnm23014
 21. Sigurdsson S., Ogmundsdottir H.M., Gudbjarnason S. Antiproliferative effect of *Angelica archangelica* fruits // Z Naturforsch C J Biosci. – 200. – Vol. 59, No. 7-8. – P. 523–527. DOI: 10.1515/znc-2004-7-813
 22. Nabi M.H.B., Ahmed M., Mia S., Islam S., Zzaman W. Essential oils: Advances in extraction techniques, chemical composition, and bioactivities. Heliyon // Food Chemistry Advances. – 2025. – P. 101048. DOI: 10.1016/j.focha.2025.101048
 23. Bhadange Y.A., Carpenter J., Saharan V.K. A comprehensive review on advanced extraction techniques for retrieving bioactive components from natural sources // ACS Omega. – 2024. – Vol. 9, No. 29. – P. 31274–31297. DOI: 10.1021/acsomega.4c02718
 24. Куркин В.А., Сазонова О.В., Куркина А.В., Рязанова Т.К., Хусаинова А.И. Компонентный состав эфирного масла пажитки обыкновенной, произрастающей в Самарской области // Наука и инновации в медицине. – 2016. – № 4(4). – С. 58–62. EDN: YKNIEP
 25. Куркин В.А., Васькова А.И., Рязанова Т.К. Сравнительное исследование компонентного состава эфирного масла травы видов рода тысячелистник // Химико-фармацевтический журнал. – 2025. – Т. 59, № 1. – С. 42–47. DOI: 10.30906/0023-1134-2025-59-1-42-47. EDN: HJQYAA
 26. Артемьева В.В., Дандаш Г.М., Зилфикаров И.Н., Шишкалов Д.И., Рыжов В.М., Рязанова Т.К., Бочкарева И.И., Гусейнова З.А., Арутюнов А.К. Современные аспекты фармакогностического анализа плодов моркови дикой (*Daucus carota* L.) // Фармация и фармакология. – 2025. – Т. 13, № 5. – С. 367–384. DOI: 10.19163/2307-9266-2025-13-5-367-384. EDN: ZXUJSH
 27. Куркин В.А., Рязанова Т.К. Актуальные аспекты контроля качества и стандартизации лекарственных препаратов элеутерококка колючего // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11. – № 3. – С. 152–161. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-3-152-161. EDN: MRGQXB
 28. Куркин В.А., Куркина А.В., Косенко А.А. Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в почках *Populus alba* L. // Химия растительного сырья. – 2024. – № 2. – С. 168–175. DOI: 10.14258/jcprm.20240212904. EDN: AXGYW
 29. Компанцева Е.В., Айрапетова А.Ю., Саушкина А.С. Определение гидроксикоричных кислот в растительном сырье спектрофотометрическим методом. Часть 1. Прямая спектрофотометрия (обзор) // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2024. – Т. 14. – № 2. – С. 181–195. DOI: 10.30895/1991-2919-2024-14-2-181-195. EDN: FAKIMJ
 30. Горислав А.А., Новоселова Л.В. Анатомическое строение корневища дудника лесного (*Angelica sylvestris* L., *Umbelliferae*) // Инновации в медицине и фармации-2018: Сборник материалов дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Минск, 04 ноября 2018 года / Белорусский государственный медицинский университет. Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2018. – С. 849–852. EDN: YYULDF
 31. Абрамчук А.В., Карпунин М.Ю. Морфо-биологические особенности дягиля лекарственного (*Angelica*

- archangelica* L.) // Вестник биотехнологии. – 2020. – № 1(22). – С. 5. EDN: BOTEYC
32. Баширова Р.М., Шакирова Ф.А., Кудашкина Н.В. Состав эфирных масел из корней *Angelica archangelica* Уральского региона // Известия Уфимского научного центра РАН. – 2014. – № 1. – С. 15–21. EDN: RXOUK
 33. Slobodianiuk L. Analysis of the essential oils in leaves and rhizomes with roots of *Angelica archangelica* growing in Ukraine // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2024. – No. 3(49). – P. 63–69.
 34. Chauhan R.S., Nautiyal M.C., Cecotti R., Mella M., Tava A. Variation in the essential oil composition of *Angelica archangelica* from three different altitudes in Western Himalaya, India // Industrial crops and products. – 2016. – Vol. 94. – P. 401–404. DOI: 10.1016/j.indcrop.2016.08.044
 35. Jovan L., Aćimović M., Durović-Pejčev R., Lončar B., Vukić V., Pezo L., Roljević-Nikolić S., Vrbničanin S., Božić D. Linking weed control techniques to anti-inflammatory potential: Comparative analysis of *Angelica archangelica* L. root essential oil profiles // Industrial Crops and Products. – 2024. – Vol. 216. – P. 118656. DOI: 10.1016/j.indcrop.2024.118656
 36. Holm Y., Solberg S., Hiltunen R. Variation in *Angelica archangelica* root essential oils // Planta Medica. – 2009. – Vol. 75, No. 09. – P. 52–56. DOI: 10.1055/s-0029-1234418
 37. Lunz K., Stappen I. Back to the roots — an overview of the chemical composition and bioactivity of selected root-essential oils // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – P. 3155. DOI: 10.3390/molecules26113155
 38. Sigurdsson S., Jonsdottir S., Gudbjarnason S. Geographical Variation of the Furanocoumarin Composition of the Fruits of Icelandic *Angelica archangelica* // Zeitschrift für Naturforschung C. – 2012. – Vol. 67, No. 1–2. – P. 1–7. DOI: 10.1515/znc-2012-1-201

АВТОРЫ

Шишкалов Денис Игоревич — аспирант кафедры фармации, преподаватель кафедры медицинской и фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет (МГТУ)». ORCID ID: 0000-0001-9558-5336. E-mail: hitmanapp@mail.ru

Зилфикаров Ифрат Назимович — доктор фармацевтических наук, профессор РАН, заведующий кафедрой медицинской и фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет (МГТУ)», главный научный сотрудник отдела химии и технологии природных соединений ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР)»; заместитель генерального директора по науке, начальник лаборатории ОКК ЗАО «ВИФИТЕХ». ORCID ID: 0000-0002-8638-9963. E-mail: dagfarm@mail.ru

Рязанова Татьяна Константиновна — доктор фармацевтических наук, доцент, директор НОЦ «Фармация», профессор кафедры управления и экономики фармации — базовой кафедры «Аптеки Плюс» ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава

России. ORCID ID: 0000-0002-4581-8610. E-mail: t.k.ryazanova@samsmu.ru

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

Абдурахманова Мадина Атабековна — старший инженер-хроматографист лаборатории ОКК ЗАО «ВИФИТЕХ». ORCID ID: 0009-0001-7302-237X. E-mail: abdurahmanova.16@mail.ru

Ибрагимов Тимур Алгасанович — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры аналитического и фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный университет» (ДГУ). ORCID ID: 0000-0001-9809-1120. E-mail: aloefarm@mail.ru

Артемяева Вера Владимировна — старший преподаватель кафедры медицинской и фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет (МГТУ)». ORCID ID: 0000-0001-8467-2899. E-mail: denis7radnet.ru@mail.ru

УДК 615.036.8



Взаимосвязь фармакогенетики и фармакокинетики CFTR-модуляторов в популяции детей с муковисцидозом

С.К. Зырянов^{1,2}, Е.И. Кондратьева^{3,4}, Е.К. Жекайте^{3,4}, О.И. Бутранова¹, П.О. Бочков⁵

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

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

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства министерства здравоохранения Московской области», Россия, 141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 115580, г. Москва, Ореховый б-р, д. 49, к. 1

E-mail: butranovaolga@mail.ru

Получена 16.03.2026

После рецензирования 02.06.2026

Принята к печати 20.06.2026

Тройная комбинация элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор является одним из ключевых инструментов таргетной фармакотерапии муковисцидоза. В педиатрической популяции ее применение может сопровождаться вариабельным терапевтическим ответом, в основе чего могут лежать возрастные особенности фармакокинетики, а также влияние генетического полиморфизма ферментов биотрансформации.

Цель. Проанализировать фармакокинетические параметры элексакафтора, тезакафтора ивакафтора и лумакафтора у пациентов с муковисцидозом, а также изучить влияние различных полиморфизмов генов цитохромов P450 (CYP2C6*4, CYP2C19*2, CYP2D6*4) и гена UGT1A1 на фармакокинетику.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование включено 32 пациента с муковисцидозом в возрасте от 6 до 18 лет, из них 29 получали комбинацию элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор, 3 — двойную комбинацию ивакафтор/лумакафтор. Концентрации аналитов в плазме определяли методом ВЭЖХ-МС/МС в пяти временных точках в течение 12 ч после приёма препаратов. Молекулярно-генетический анализ проводили на тотальной ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной крови с помощью метода фенол-хлороформной экстракции.

Результаты. Выявлена значительная межиндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров всех изученных CFTR-модуляторов. Нормированные максимальные концентрации элексакафтора и ивакафтора были значительно выше у пациентов в возрасте ≥ 12 лет ($p=0,027$ и $p=0,046$ соответственно). Носительство генотипа CYP2C9*4 (GG), ассоциированного с медленным метаболизмом, приводило к статистически значимому повышению системной экспозиции элексакафтора ($p=0,007$) и ивакафтора ($p=0,034$). Для генотипа CYP2D6*4 (AA) выявлено значимое повышение концентрации элексакафтора через 3 ч после приёма ($p=0,041$). Полиморфизм гена UGT1A1, включая генотипы, ассоциированные с синдромом Жильбера, не оказывал значимого влияния на суммарную экспозицию изученных препаратов, при этом отмечены более низкие концентрации тезакафтора и элексакафтора в отдельных точках у носителей аллеля *28.

Для цитирования: С.К. Зырянов, Е.И. Кондратьева, Е.К. Жекайте, О.И. Бутранова, П.О. Бочков. Взаимосвязь фармакогенетики и фармакокинетики CFTR-модуляторов в популяции детей с муковисцидозом. *Фармация и фармакология*. 2026;14(4):362-376. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-362-376

© С.К. Зырянов, Е.И. Кондратьева, Е.К. Жекайте, О.И. Бутранова, П.О. Бочков, 2026

For citation: S.K. Zyryanov, E.I. Kondratyeva, E.K. Zhekaite, O.I. Butranova, P.O. Bochkov. The relationship between the pharmacogenetics and pharmacokinetics of CFTR modulators in a population of children with cystic fibrosis. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(4):362-376. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-362-376

Заключение. Фармакокинетика CFTR-модуляторов у детей характеризуется высокой вариабельностью и зависит от возраста и полиморфизма генов, кодирующих изоферменты CYP2C9 и CYP2D6. Полученные данные обосновывают необходимость дальнейших исследований для оптимизации дозирования с учетом генетических и демографических факторов.

Ключевые слова: CFTR-модуляторы; фармакокинетика; фармакогенетика; полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков

Список сокращений: МВ — муковисцидоз; ОФВ1 — объём форсированного выдоха за первую секунду; ФК — фармакокинетика; ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг.

The relationship between the pharmacogenetics and pharmacokinetics of CFTR modulators in a population of children with cystic fibrosis

S.K. Zyryanov^{1,2}, E.I. Kondratyeva^{3,4}, E.K. Zhekaite^{3,4}, O.I. Butranova¹, P.O. Bochkov⁵

¹ Peoples' Friendship University (RUDN University),

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

² City Clinical Hospital No. 24,

10 Pistovaya Str., Moscow, Russia, 127015

³ Research Centre for Medical Genetics,

1 Moskvorechye Str., Moscow, Russia, 115522

⁴ Childhood Research Institute,

24a Komintern Str., Bldg. 1, Mytishchi, Russia, 141009

⁵ Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Research,

49/1 Orekhovy Blvd., Moscow, Russia, 1115580

E-mail: butranovaolga@mail.ru

Received 16 March 2026

After peer review 02 June 2026

Accepted 20 June 2026

The triple combination of elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor is one of the key tools for targeted pharmacotherapy of cystic fibrosis. In the pediatric population, its use may be accompanied by a variable therapeutic response, which may be due to age-related pharmacokinetic features, as well as the influence of genetic polymorphism of biotransformation enzymes.

The aim. To analyze the pharmacokinetic parameters of elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor, and lumacaftor in patients with cystic fibrosis, and to study the influence of various polymorphisms of cytochrome P450 genes (*CYP2C6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2D6*4*) and the *UGT1A1* gene on pharmacokinetics.

Materials and Methods. The prospective single-center study included 32 patients with cystic fibrosis aged 6 to 18 years, of whom 29 received the combination of elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor, and 3 received the dual combination of ivacaftor / lumacaftor. Analyte concentrations in plasma were determined by HPLC-MS/MS at five time points within 12 hours after drug administration. Molecular genetic analysis was performed on total DNA isolated from whole blood leukocytes using the phenol-chloroform extraction method.

Results. Significant inter-individual variability in the pharmacokinetic parameters of all studied CFTR modulators was revealed. Normalized maximum concentrations of elexacaftor and ivacaftor were significantly higher in patients aged ≥ 12 years ($p = 0.027$ and $p = 0.046$, respectively). Carriage of the *CYP2C9*4* (GG) genotype, associated with slow metabolism, led to a statistically significant increase in the systemic exposure of elexacaftor ($p = 0.007$) and ivacaftor ($p = 0.034$). For the *CYP2D6*4* (AA) genotype, a significant increase in elexacaftor concentration 3 hours after administration was found ($p = 0.041$). Polymorphism of the *UGT1A1* gene, including genotypes associated with Gilbert's syndrome, did not have a significant effect on the total exposure of the studied drugs, while lower concentrations of tezacaftor and elexacaftor were noted at individual time points in carriers of the *28 allele.

Conclusion. The pharmacokinetics of CFTR modulators in children are characterized by high variability and depend on age and the polymorphism of genes encoding CYP2C9 and CYP2D6 isoenzymes. The obtained data justify the need for further research to optimize dosing, taking into account genetic and demographic factors.

Keywords: CFTR modulators; pharmacokinetics; pharmacogenetics; polymorphism of xenobiotic biotransformation genes

Abbreviations: CV — cystic fibrosis; FEV — forced expiratory volume in 1 second; PK — pharmacokinetics; TDM — therapeutic drug monitoring.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) — заболевание, вызванное мутациями в гене муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR).

Белок CFTR выполняет функцию канала для ионов хлора и бикарбоната, поддерживая нормальный уровень эпителиальной секреции в дыхательной системе и других органах [1]. Наиболее

распространённой мутацией, приводящей к развитию МВ, является делеция фенилаланина в позиции 508 (F508del)¹. В России обнаружено 275 патогенных вариантов гена *CFTR*, 26 из которых не представлены в международных базах [2].

Длительное время терапия МВ ограничивалась симптоматическими подходами: физическими методами дренажа дыхательных путей, ферментозаместительной и антибактериальной терапией [3]. Эффективность этих подходов низкая, о чем свидетельствовала высокая потребность пациентов с МВ в трансплантации лёгкого [4]. Идентификация гена *CFTR* в 1989 году поспособствовала разработке таргетной терапии — модуляторов *CFTR*, малых молекул, восстанавливающих функцию дефектного белка [5].

Ивакафтор, потенциатор *CFTR*, увеличивает вероятность открытия канала и эффективен при мутациях, нарушающих его функцию (G551D и др.) [6]. Первоначально одобренный для пациентов ≥6 лет с мутацией G551D, сейчас он разрешён с возраста ≥1 месяца при наличии любой из 97 чувствительных мутаций [7]. Ключевой результат — снижение смертности на 78% и трансплантаций лёгких на 89% [8]. Комбинация ивакафтора с корректором лумакафтором, усиливающим транспорт белка *CFTR* к мембране, одобрена для гомозигот по F508del [3, 8]. Монотерапия лумакафтором показала незначительную эффективность, тогда как комбинация с ивакафтором — значительное улучшение у пациентов в возрасте от 2 лет и старше [9, 10].

Следующим этапом стало внедрение тезакафтора — корректора нового поколения с лучшим профилем безопасности и меньшим риском межлекарственных взаимодействий [11, 12]. Тройная комбинация элексакафтор/тезакафтор/ивакафтор, одобренная в 2019 году для пациентов с минимум одной мутацией F508del, признана наиболее эффективной [3, 13]. Метаанализ 6 исследований ($n=1127$) подтвердил значимое увеличение объёма форсированного выдоха (ОФВ1) и снижение частоты лёгочных обострений на фоне удовлетворительной безопасности [14]. В 2023 году комбинация получила одобрение в США и Европе для детей от 2 до 5 лет [15].

Несмотря на возросшую эффективность, результаты тройной терапии демонстрируют высокую вариабельность, а данные в популяции младше 12 лет все еще представлены ограничено [14]. Ключевая причина — межиндивидуальные различия фармакокинетики (ФК).

Исследование S.E.M. Vonk и соавт. (2025) выявило значительный разброс величин площади

под ФК кривой (AUC) компонентов тройной комбинации между возрастными группами и внутри них: наибольшая экспозиция зафиксирована у детей 6–11 лет с массой тела ≥30 кг, что ставит вопрос об адекватности дозирования [16].

Все компоненты тройной комбинации метаболизируются CYP3A4/5, имеют T_{max} 3–6 часов, связывание с белками >99% и выводятся преимущественно с калом [13]. Систематический обзор 20 исследований, посвящённых ФК характеристикам модуляторов *CFTR*, выявил значительную вариабельность значений нормализованной по дозе площади под кривой (AUC_D). Для элексакафтора она варьировалась от 0,71 до 1,63 (мкг/мл·ч)/мг, при этом наибольшая вариабельность наблюдалась у детей младше 6 лет [17]. В исследованиях ФК ивакафтора у взрослых наблюдался диапазон нормализованных по дозе уровней минимальной концентрации (C_{min}-D) от 0,0039 до 0,0063 (мкг/мл)/мг, а в детской популяции — от 0,004 до 0,013 (мкг/мл)/мг. [17]. Тезакафтор продемонстрировал меньшую вариабельность AUC в исследованиях ФК у взрослых (значение варьировалось от 82,2 до 92,4 мкг/мл·ч) по сравнению с детьми (от 0,86 до 1,34 (мкг/мл·ч)/мг) [17]. В работах, посвящённых оценке ФК лумакафтора у детей, обнаружено, что большая вариабельность значений AUC₀₋₁₂ наблюдалась у пациентов от 2 до 5 лет с большим весом (<14 кг против ≥14 кг) и получавших большую дозу (100 мг против 150 мг) [18]. Близкие тенденции получены и в результатах открытого исследования III фазы, включавшего детей младше 2 лет с МВ, гомозигот по F508del-*CFTR* [19].

Подобные различия системной экспозиции создают риск передозировки или применения субтерапевтических концентраций. Одной из причин вариабельности показателей экспозиции может являться полиморфизм генов, кодирующих ферменты биотрансформации, прежде всего изоферменты цитохрома P450, возможной вклад также может вносить носительство мутаций *UGT1A1* (синдром Жильбера), ассоциированное с повышенным риском гепатотоксичности на фоне терапии *CFTR*-модуляторами [20, 21].

Оптимизация режимов дозирования *CFTR*-модуляторов в педиатрической популяции остаётся актуальной проблемой, для решения которой требуется проведение ФК исследований параллельно с изучением потенциальной роли генетических полиморфизмов, как предикторов изменений ФК.

ЦЕЛЬ. Проанализировать ФК-параметры элексакафтора, тезакафтора, ивакафтора и лумакафтора у пациентов с МВ и оценить влияние на них полиморфизмов генов *CYP2C9*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2D6*4* и *UGT1A1*.

¹ Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2023 год. Под ред. Амелиной Е.Л., Каширской Н.Ю., Кондратьевой Е.И., Красовского С.А., Стариновой М.А., Воронковой А.Ю., Гинтера Е.К. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2025. DOI: 10.61726/1981.2025.26.16.001

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное, одноцентровое, наблюдательное исследование с интервенционной ФК выборкой. Период исследования — с 01.04.2024 по 23.09.2024. В исследование включено 32 пациента в возрасте от 6 до 18 лет.

Исследование одобрено Локальным комитетом по медицинской этике ФГБУН «Медико-генетический научный центр» (протокол № 1 от 18.03.2024). Информированное согласие (в письменной форме, включало согласие на участие в исследовании и на публикацию полученных данных без указания персональной информации участника исследования) получено от всех участников, их родителей или законных опекунов до проведения любых процедур, связанных с исследованием.

Критерии соответствия

Основные критерии включения: дети в возрасте до 18 лет с наличием как минимум одной мутации F508del или мутации, чувствительной к тройной комбинации элексафтор/тезафтор/ивакафтор и приёмом комбинации элексафтор/тезафтор/ивакафтор, либо ивакафтор/лумакафтор в соответствии со стандартными протоколами лечения. В результате 29 пациентов получали элексафтор/тезафтор/ивакафтор. У 24 пациентов применяли дозы 100/50/75 мг, у 4 пациентов — 50/25/37,5 мг, у 1 пациента — 25/12,5/18,75 мг. Три пациента получали комбинацию ивакафтор/лумакафтор (из них 2 в дозе 125/100 мг и 1 в дозе 125/200 мг).

Основные критерии не включения: сопутствующий приём препаратов, являющихся ингибиторами или индукторами ферментов CYP и/или UGT, в течение 14 дней до забора крови, приём CFTR-модуляторов менее 6 суток (период, указанный производителем для достижения оптимальной эффективной концентрации), а также отсутствие подписанного информированного согласия.

Определение концентраций исследуемых препаратов

Концентрации элексафтора, ивакафтора, лумакафтора и тезафтора определяли в образцах плазмы в 5 временных точках (до очередного приёма лекарственного препарата — 0 ч, через 3, 6, 9 и 12 ч после начала приёма). Для каждой точки получено по 5 аликвот плазмы крови объёмом не менее 300 мкл. Оценивали максимальную концентрацию ($C_{\max}$) за период 12 ч после приёма препарата; время достижения $C_{\max}$ в плазме ($T_{\max}$) за период 12 ч после приёма препарата; площадь под кривой «концентрация–время» (AUC_{0-12}) после приёма препарата до последнего измерения, превышающего предел количественного определения, в течение 12 ч наблюдения;

нормализованные по дозе $C_{\max}$ ($C_{\max}/D$) и AUC (AUC_{0-12}/D).

Ивакафтор, тезафтор, лумакафтор и элексафтор получены от Selleck Chemicals (14408 Sylvanfield Dr, Houston, TX 77014, США). Кислота хлористоводородная, метанол (метиловый спирт) и ацетонитрил предоставлены Thermo Fisher Scientific (168 Third Avenue, Waltham, Massachusetts, 02451, США), муравьиная кислота — Panreac Química SLU (Carrer del Garraf, 2, 08211 Castellar del Vallès, Барселона, Испания).

Программное обеспечение, использованное в работе: пакет программ Agilent Mass Hunter Workstation Software, версии Data Acquisition v. B.08.02, Qualitative Navigator v. B.08.00, Qualitative Workflow v. B.08.00

Концентрации тезафтора, ивакафтора и элексафтора в образцах плазмы определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим (МС) детектированием в одном образце плазмы. Данная методика разработана авторами и валидирована. Образцы анализировали на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (включающем четырехканальный насос, дегазатор подвижной фазы и термостат хроматографической колонки). В исследовании использовалась колонка Agilent Polaris 3 C18-A (5,0×50 мм, 5 мкм). Разделение проводили при температуре колонки 40°C. Подвижная фаза состояла из двух компонентов: раствора «А» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты разбавляли деионизированной водой до общего объёма 1 л) и раствора «Б» (1 мл концентрированной муравьиной кислоты разбавляли ацетонитрилом до общего объёма 1 л). Хроматографическое разделение проводили в режиме градиентного элюирования. Объём вводимой пробы составлял 5 мкл. Анализ проводили в течение 10 мин. В этих условиях время удерживания (RT) хроматографических пиков анализируемых соединений составило: RT(тезафтора)=1,9 мин; RT(лумакафтора)=4,4 мин; RT(ивакафтора)=4,4 мин; RT(элексафтора)=7,2 мин (Рис. 1).

Регистрацию масс-спектров тезафтора, ивакафтора, лумакафтора и элексафтора проводили в режиме мониторинга множественных молекулярных реакций (MRM) на масс-спектрометре Agilent TripleQuad LC/MS 6410 (тип тройной квадруполь) после положительной ионизации на электроспрее. Давление газораспылителя составляло 35 фунтов на кв. дюйм. Объёмный расход осушающего газа — 10 л/мин, температура источника ионов — 350°C. Значение напряжения фрагментации составило 135 В; значения напряжения на коллизионной ячейке составили: для элексафтора — 30 В, для ивакафтора —

35 В, для лумакафтора — 40 В, и для тезакафтора — 20 В. Аналитический диапазон определения концентраций целевых соединений составил 0,1–50 мкг/мл.

Пробоподготовку образцов плазмы крови проводили методом осаждения белков смесью метанола с 0,1% раствором кислоты хлористоводородной. Образцы плазмы размораживали при комнатной температуре. Затем 100 мкл плазмы переносили в пластиковые пробирки типа «Эппендорф», добавляли 250 мкл смеси метанола с 0,1% раствором кислоты хлористоводородной (в соотношении 9:1), перемешивали на встряхивателе Vortex и оставляли на 10 мин. Затем образцы снова перемешивали. Полученные образцы центрифугировали при 10 000 об/мин в течение 10 мин с использованием центрифуги Eppendorf MiniSpin (Германия). Надосадочную жидкость переносили в хроматографические флаконы и помещали в автосамплер хроматографа для анализа.

Валидация бионалитической методики

Бионалитическая методика валидирована в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза², руководством M10 по валидации бионалитических методов Международного совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для человека³, и Руководством по валидации бионалитических методов для промышленности Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами⁴, 2018 г.

Валидация охватывала следующие параметры: селективность, нижний предел количественного определения (НПКО), функцию отклика и аналитический диапазон, точность, прецизионность, эффект матрицы и стабильность. Концентрации тезакафтора, ивакафтора, лумакафтора и элексакафтора в плазме оценивали методом прямой калибровки. Предел чувствительности метода составил 0,01 мкг/мл, НПКО — 100 нг/мл, аналитический диапазон — от 0,1 до 50 мкг/мл. Для построения калибровочной кривой в рамках аналитических циклов анализа образцов плазмы пациентов использовали калибровочные растворы со следующими концентрациями: 0,1, 0,25, 0,5, 1,

2,5, 5, 10, 25 и 50 мкг/мл. Калибровочные растворы и растворы контроля качества готовили следующим образом: к 90 мкл плазмы, не содержащей аналитов, добавляли 10 мкл соответствующих рабочих растворов (разбавленных матрицей в 10 раз) с последующим вихревым перемешиванием.

Молекулярно-генетический анализ

Молекулярно-генетический анализ проводили на тотальной ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной крови с помощью стандартного метода фенол-хлороформной экстракции (объем от 100 до 200 мкл цельногеномной ДНК). Для 9 пациентов проведено определение нуклеотидной последовательности методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру на приборе фирмы Applied Biosystems (США) согласно протоколу фирмы производителя. Анализ протяжённых перестроек гена *CFTR* проводили на этом же приборе методом количественной MLPA (мультиплексной лигазо-зависимой амплификации проб) [22]. Обработка данных секвенирования проведена с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предлагаемого ThermoFisher Scientific (Torrent Suite™), а также программного обеспечения Gene-Talk и NGSDData.

Анализ данных

На основании полученных данных о плазменных концентрациях тезакафтора, ивакафтора, элексакафтора и лумакафтора рассчитаны ФК параметры с использованием модельно-независимого метода (AUC_{0-12} ; AUC_{0-12-D} ; C_{max} ; C_{max-D} ; T_{max}). Для каждого ФК параметра рассчитаны минимальное (min) и максимальное значения (max), среднее значение (M) и медиана (Me), 25% и 75% квартили (Q1; Q3), коэффициент вариации (CV), стандартное отклонение (SD) и стандартная ошибка среднего (SE). Статистический анализ, визуализация данных и расчёт ФК параметров проводились с использованием языка программирования R версии 4.4.1 (R Core Team) в интегрированной среде разработки RStudio версии 2024.09.0 Build 375 (Posit PBC) с дополнительным использованием библиотеки tidyverse версии 2.0.0 [23], ggplot2 версии 3.5.1 [24] и PKNSA версии 0.11.0 [25]. Анализ наличия достоверных отличий между ФК параметрами исследуемых препаратов проводили в двух возрастных группах (<12 лет и ≥12 лет) с использованием *t*-критерия Уэлча (Welch *t*-test). Отличия признавались достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики исследуемой популяции

В исследование включено 32 пациента. Клинико-демографические характеристики исследуемой популяции представлены в таблице 1.

² Eurasian Economic Commission. Decision of the Eurasian Economic Commission Council No. 85. Rules for conducting bioequivalence studies of medical products within the framework of the Eurasian Economic Union. November 3, 2016.

³ ICH M10 on bioanalytical method validation – Scientific guideline. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m10-bioanalytical-method-validation-scientific-guideline>. Accessed on 01.03.2025

⁴ Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioanalytical-method-validation-guidance-industry>

Генетическое исследование

На первом этапе проводили генетическое исследование. У 15,63% (5 из 32) пациентов установлен «мягкий» генотип, у 84,38% (27 из 32) — «тяжелый». Анализ позволил обнаружить, что 37,5% (12 из 32) пациентов являлись гомозиготами, из них вариант *F508del/F508del* наблюдался в 91,67%. Гетерозиготы определены в 62,5%, среди них доля *F508del/не F508del* составила 80% (16 из 20) (Табл. 2).

Следующий этап исследования включал определение концентраций CFTR-модуляторов в образцах плазмы, полученных от пациентов (общее количество проанализированных в исследовании образцов плазмы крови — 154). При расчёте ФК параметров доза каждого из препаратов рассчитывалась с учётом веса пациента (мг/кг). ФК параметры тезакафтора, рассчитанные по результатам анализа проб плазмы, полученных от 29 пациентов, представлены в таблице 3. Средний возраст популяции, включавшей 29 пациентов, составил $13,13 \pm 3,00$ (min=6,6; max=17,9) лет, средняя масса тела $45,55 \pm 13,45$ (min=19,5; max=80,0) кг. При анализе подгрупп пациентов <12 лет ($n=11$) и ≥ 12 лет ($n=18$) достоверные отличия выявлены лишь для дозы препарата (мг/кг), $p=0,012$.

Индивидуальные ФК кривые тезакафтора, построенные на основе данных о концентрациях в плазме пациентов, представлены на рисунке 2.

ФК параметры элексафтора представлены в таблице 4. Сравнение параметров в популяциях пациентов <12 лет ($n=11$) и ≥ 12 лет ($n=18$) позволило выявить достоверно более высокое значение $C_{\max-D}$ во второй группе ($p=0,027$) несмотря на то, что эти пациенты получали низкую дозу препарата (мг/кг) ($p=0,013$).

ФК параметры ивакафтора представлены в таблице 5. Данные собраны от 32 пациентов, получавших комбинацию элексафтор/тезакафтор/ивакафтор, и от 3 пациентов, получавших комбинацию ивакафтор/лумакафтор. Как и в случае с элексафтором, для ивакафтора мы обнаружили достоверно более высокое значение $C_{\max-D}$ ($p=0,046$) для пациентов ≥ 12 лет на фоне достоверно более низкой дозой (мг/кг) препарата ($p=0,041$).

Данные о ФК параметрах лумакафтора получены на основании образцов плазмы крови 3 пациентов (возраст: 14,3, 10,3 и 9,4 года) (табл. 6). Малое число пациентов ограничивает возможности анализа полученных данных.

Следующий этап работы посвящён оценке влияния различных генотипов на ФК параметры CFTR-модуляторов.

Значение AUC_{0-12-D} и $T_{\max}$ при разных генотипах полиморфного варианта *CYP2C6*4* гена *CYP2C6* ($M \pm SD$) представлены в таблице 7. Результаты свидетельствовали о том, что генотип GG (ассоциируемый с «медленным» метаболизмом) приводит к статистически значимому ($p < 0,05$)

повышению системной экспозиции двух из трех исследованных препаратов (элексафтор и ивакафтор).

Оценка количественного содержания тезакафтора (мкг/мл) в образцах плазмы крови пациентов с МВ при разных генотипах полиморфного варианта *CYP2C19*2* гена *CYP2C19* значимых отличий не обнаружила (табл. 8).

Результаты оценки влияния различных генотипов полиморфного варианта *CYP2D6*4* гена *CYP2D6* на содержание элексафтора (мкг/мл) в образцах плазмы крови пациентов с МВ представлены в таблице 9. Достоверно более высокая концентрация элексафтора отмечена в точке 3 часа в группе медленных метаболизаторов (генотип AA).

Оценка влияния генотипа (при синдроме Жильбера) позволила выявить ряд достоверных отличий в количественном содержании CFTR модуляторов (табл. 10).

Анализ ФК параметров (табл. 11) не обнаружил статистически значимого влияния полиморфизма гена *UGT1A1* (включая варианты, вызывающие синдром Жильбера) на системную экспозицию исследуемых препаратов (тезакафтора, элексафтора и ивакафтора).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные результаты получены в популяции, включавшей 32 пациента с МВ в возрасте от 6,6 до 17,9 лет. Генетический анализ подтвердил преобладание «тяжелого» генотипа (84,4% пациентов носители мутации *F508del*), ассоциированного с классическим фенотипом заболевания. Доля гомозигот по мутации *F508del* составила 34,4% ($n=11$) от общей выборки. Вариант *F508del/не F508del* являлся преобладающим среди гетерозигот (80%). Согласно международным данным, мутация *F508del* доминирует среди прочих: частота для пациентов в США составляет 79%, в Европе — 59%, в Бразилии — 44% [26]. В исследовании А. Orenti и соавт. (2023) продемонстрировано, что для гетерозигот *F508del/не F508del* в сравнении с гомозиготами прогноз МВ менее благоприятен: начиная с детского возраста у них наблюдалось достоверно более быстрое ухудшение дыхательной функции, оценённое по величине снижения ОФВ1, большая частота инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* и более высокие показатели летальности [27]. Вместе с тем важно отметить, что за 10-летний период (с 2011 по 2021 гг.) в общей популяции европейских пациентов с МВ наблюдался устойчивый тренд к улучшению показателей ОФВ1: среди детей % от прогнозируемой величины увеличился с 85 до 94,2%, среди взрослых — с 63,6 до 74,7% [28]. По данным авторов наибольшее улучшение зарегистрировано у носителей мутации *F508del* в 2021 году, что связано со

стартом активного применения комбинации элексафтор/тезакафтор/ивакафтор. По данным британского регистра пациентов с МВ, общая доля пациентов с МВ, которым не подходит указанная комбинация препаратов, составляет всего 8,6% (852 из 9887) — это пациенты с отсутствием мутации *F508del* [29]. Систематический обзор исследований, выполненных в различных странах с использованием национальных регистров пациентов с МВ (в анализ включено 57), установил, что комбинация элексафтор/тезакафтор/ивакафтор характеризовалась наиболее выраженным улучшением состояния лёгких, несмотря на некоторую вариабельность результатов [30]. Отмеченная вариабельность может быть следствием изменения ФК параметров CFTR модуляторов, что обосновывает важность проведения ФК исследований в различных популяциях пациентов.

Представленная нами комплексная оценка ФК параметров элексафтора, тезакафтора, ивакафтора и лумакафтора позволила выявить некоторое влияние возраста пациентов с МВ на ФК параметры исследуемых препаратов. Для элексафтора и ивакафтора выявлена однонаправленная тенденция: у пациентов в возрасте ≥ 12 лет зарегистрированы достоверно более высокие значения $C_{\max_D}$ ($p=0,027$ для элексафтора, $p=0,046$ для ивакафтора), что наблюдалось несмотря на то, что подростки получали достоверно более низкие весовые дозы (мг/кг) обоих препаратов по сравнению с группой <12 лет ($p=0,013$ и $p=0,041$ соответственно). Полученные данные свидетельствуют о существенных возрастных различиях в фармакокинетике данных CFTR-модуляторов, что, вероятно, связано с изменением активности метаболических ферментов и объёма распределения в процессе роста.

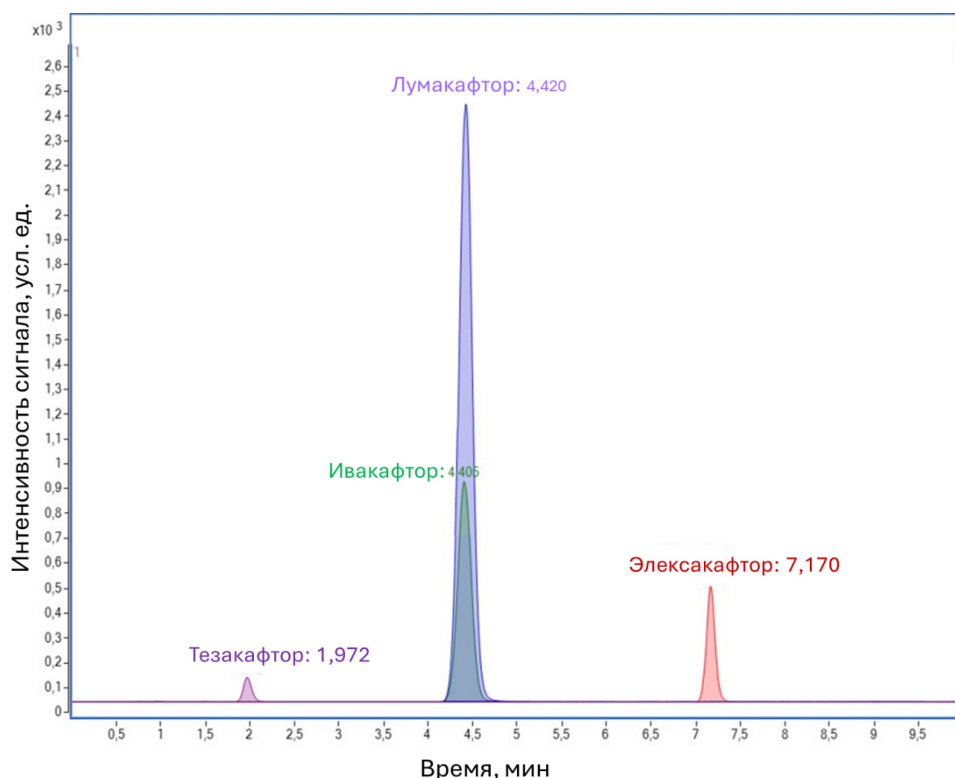


Рисунок 1 — Хромато-масс-спектрограмма стандартного образца плазмы, содержащего анализируемые соединения в концентрации 1 мкг/мл.

Таблица 1 — Клинико-демографические характеристики исследуемой популяции.

Параметр	Значение			
	M $\pm$ SD	min	max	n (%)
Возраст на момент участия в исследовании, лет	12,95 $\pm$ 2,97	6,60	17,90	—
Возраст первичной диагностики МВ, лет	1,33 $\pm$ 2,11	0	15,0	—
Пол	—	—	—	—
	женский			18(56,25)
	мужской			14 (43,75)
Вес, кг	44,07 $\pm$ 13,45	19,5	80,0	—

Примечание: МВ — муковисцидоз.

**Таблица 2 — Структура гомозигот и гетерозигот
 (F508del/F508del, F508del/не F508del, не F508del/не F508del)**

Гомозиготы (n=12)		Гетерозиготы, всего 20	
Тип	n (%)	Тип	n (%)
F508del/F508del	11 (91,67)	F508del/не F508del:	16 (80,00)
R1066C/R1066C	1 (8,33)	F508del/2184insA	1 (6,25)
		F508del/406-1G->A	1 (6,25)
		F508del/3849+10KbC->T	1 (6,25)
		F508del/CFTRdele2,3	5 (31,25)
		F508del/L1335P	1 (6,25)
		F508del/L138ins	1 (6,25)
		F508del/S466X;R1070Q	2 (12,5)
		F508del/p.Tyr84X	1 (6,25)
		F508del/R553X	1 (6,25)
		F508del/2143delT	1 (6,25)
		F508del/S1196X	1 (6,25)
		не F508del/не F508del	4 (20,00)
		3272-16T>A/CFTRdele9	1 (25)
		CFTRdele2,3/E92K	1 (25)
		CFTRdele2,3/4015	1 (25)
		G85E/CFTRdele2,3	1 (25)

**Таблица 3 — Фармакокинетические параметры тезакафтора
 в исследуемой педиатрической популяции (n=29)**

Параметр	Значение			
	M±SD	Me (Q1; Q3)	[min; max]	t-критерий Уэлча
AUC ₀₋₁₂ , ч×мкг/мл (общая популяция, n=29)	83,43±40,69	86,61 (54,41; 110,83)	[17,48; 208,11]	нп
AUC ₀₋₁₂ , ч×мкг/мл (популяция <12 лет, n=11)	90,70±50,25	90,73 (44,29; 116,1)	[27,9; 208,11]	t=0,68, df=15, p=0,51
AUC ₀₋₁₂ , ч×мкг/мл (популяция ≥12 лет, n=18)	78,99±34,44	81,26 (56,1; 95,9)	[17,48; 144,2]	
AUC ₀₋₁₂ —D, г×ч/мл (общая популяция, n=29)	80,65±42,79	81,28 (45,55; 104,3)	[22,32; 227,41]	нп
AUC ₀₋₁₂ —D, г×ч/мл (популяция <12 лет, n=11)	72,74±36,76	74,40 (40,40; 112,62)	[22,32; 129,03]	t=0,819, df=25, p=0,42
AUC ₀₋₁₂ —D, г×ч/мл (популяция ≥12 лет, n=18)	85,49±46,42	83,38 (49,74; 102,62)	[22,72; 227,41]	
C _{max} , мкг/мл (общая популяция, n=29)	10,0±4,78	10,21 (5,98; 12,56)	[1,83; 25,45]	нп
C _{max} , (популяция <12 лет, n=11)	11,27±5,79	11,38 (6,05; 13,92)	[4,78; 25,45]	t=1,025, df=15, p=0,32
C _{max} , (популяция ≥12 лет, n=18)	9,23±4,02	10,03 (5,90; 11,62)	[1,83; 15,64]	
C _{max} —D, г/мл (общая популяция, n=29)	9,64±5,15	9,44 (5,35; 12,13)	[2,38; 28,36]	нп
C _{max} —D, (популяция <12 лет, n=11)	8,95±4,04	7,56 (5,16; 12,44)	[4,06; 15,78]	t=0,605, df=26, p=0,55
C _{max} —D, (популяция ≥12 лет, n=18)	10,06±5,79	9,49 (7,14; 11,82)	[2,38; 28,36]	
T _{max} , ч (общая популяция, n=29)	3,62±1,24	3,0 (3,0; 3,0)	[3,0; 6,0]	нп
T _{max} , ч (популяция <12 лет, n=11)	4,09±1,51	3,0 (3,0; 6,0)	[3,0; 6,0]	t=1,484, df=15, p=0,16
T _{max} , ч (популяция ≥12 лет, n=18)	3,33±0,97	3,0 (3,0; 3,0)	[3,0; 6,0]	
Доза, мг/кг (общая популяция, n=29)	1,09±0,31	1,11 (0,83; 1,30)	[0,41; 1,67]	нп
Доза, мг/кг (популяция <12 лет, n=11)	1,26±0,25	1,25 (1,03; 1,52)	[0,93; 1,67]	t=2,69, df=25, p=0,012*
Доза, мг/кг (популяция ≥12 лет, n=18)	0,98±0,31	0,94 (0,76; 1,22)	[0,41; 1,47]	

Примечание: * — различия достоверны при p < 0,05; нп — не применимо.

**Таблица 4 — Фармакокинетические параметры элексакафтора
в исследуемой педиатрической популяции (n=29)**

Показатель	Значение			
	M±SD	Me (Q1; Q3)	[min; max]	t-критерий Уэлча
AUC _{0-12^h} ч·мкг/мл (общая популяция, n=29)	102,01±47,39	88,70 (68,70; 121,84)	[25,86; 228,34]	нп
AUC _{0-12^h} ч·мкг/мл (популяция <12 лет, n=11)	99,93±50,45	88,70 (71,59; 119,91)	[25,86; 228,34]	t=0,178, df=20, p=0,86
AUC _{0-12^h} ч·мкг/мл (популяция ≥12 лет, n=18)	103,28±46,88	89,60 (62,87; 121,98)	[43,13; 198,6]	
AUC _{0-12^h} D, г·ч/мл (общая популяция, n=29)	48,64±21,14	41,07 (35,02; 63,98)	[10,34; 100,75]	нп
AUC _{0-12^h} D, г·ч/мл (популяция <12 лет, n=11)	39,57±16,43	38,54 (29,16; 49,16)	[10,34; 70,78]	t=2,031, df=25, p=0,053
AUC _{0-12^h} D, г·ч/мл (популяция ≥12 лет, n=18)	54,19±22,17	47,93 (39,39; 68,12)	[25,06; 100,75]	
C _{max^h} мкг/мл (общая популяция, n=29)	10,26±4,06	8,74 (7,20; 12,12)	[4,25; 21,91]	нп
C _{max^h} (популяция <12 лет, n=11)	9,9±4,33	8,74 (6,91; 11,82)	[4,34; 20,95]	t=0,339, df=23, p=0,74
C _{max^h} (популяция ≥12 лет, n=18)	10,49±4,87	9,29 (7,48; 12,76)	[4,25; 21,91]	
C _{max^h} D, г/мл (общая популяция, n=29)	4,86±1,97	4,22 (3,57; 6,09)	[1,73; 9,57]	нп
C _{max^h} D, (популяция <12 лет, n=11)	3,93±1,39	3,73 (2,69; 4,85)	[1,73; 6,49]	t=2,342, df=26, p=0,027*
C _{max^h} D, (популяция ≥12 лет, n=18)	5,44±2,08	4,80 (3,82; 6,63)	[3,22; 9,57]	
T _{max^h} ч (общая популяция, n=29)	6,41±3,28	6,0 (4,5; 9,0)	[0; 12]	нп
T _{max^h} ч (популяция <12 лет, n=11)	6,55±2,25	6,0 (6,0; 6,0)	[3,0; 12,0]	t=0,188, df=26, p=0,85
T _{max^h} ч (популяция ≥12 лет, n=18)	6,33±3,83	6,0 (3,0; 9,0)	[0; 12,0]	
Доза, мг/кг (общая популяция, n=29)	2,18±0,63	2,22 (1,67; 2,60)	[0,82; 3,33]	нп
Доза, мг/кг (популяция <12 лет, n=11)	2,52±0,49	2,50 (2,06; 3,03)	[1,85; 3,33]	t=2,672, df=24, p=0,013*
Доза, мг/кг (популяция ≥12 лет, n=18)	1,97±0,62	1,88 (1,52; 2,44)	[0,82; 2,94]	

Примечание: * — различия достоверны при p < 0,05; нп — не применимо.

**Таблица 5 — Фармакокинетические параметры ивакафтора
в исследуемой педиатрической популяции (n=32)**

Показатель	Значение			
	M±SD	Me (Q1; Q3)	[min; max]	t-критерий Уэлча
AUC _{0-12^h} ч·мкг/мл (общая популяция, n=29)	31,51±23,80	25,31 (16,90; 36,83)	[3,33; 124,63]	нп
AUC _{0-12^h} ч·мкг/мл (популяция <12 лет, n=11)	29,94±30,82	20,27 (14,08; 36,32)	[3,33; 124,63]	t=0,276, df=17, p=0,780
AUC _{0-12^h} ч·мкг/мл (популяция ≥12 лет, n=18)	32,58±18,42	27,24 (22,85; 48,37)	[5,15; 76,60]	
AUC _{0-12^h} D, г·ч/мл (общая популяция, n=29)	19,55±12,80	19,98 (8,74; 26,62)	[0,73; 51,51]	нп
AUC _{0-12^h} D, г·ч/мл (популяция <12 лет, n=11)	14,97±13,56	9,37 (5,37; 22,33)	[0,73; 51,51]	t=1,677, df=23, p=0,107
AUC _{0-12^h} D, г·ч/мл (популяция ≥12 лет, n=18)	22,69±11,58	21,73 (13,89; 32,35)	[1,78; 45,96]	
C _{max^h} мкг/мл (общая популяция, n=29)	3,67±2,49	3,25 (2,37; 4,33)	[0,41; 12,23]	нп
C _{max^h} (популяция <12 лет, n=11)	3,37±2,93	2,76 (1,63; 3,95)	[0,41; 12,23]	t=0,533, df=20, p=0,600
C _{max^h} (популяция ≥12 лет, n=18)	3,88±2,20	3,44 (2,66; 5,23)	[0,67; 9,25]	
C _{max^h} D, г/мл (общая популяция, n=29)	2,28±1,46	2,12 (1,10; 3,17)	[0,09; 6,35]	нп
C _{max^h} D, (популяция <12 лет, n=11)	1,67±1,32	1,21 (0,85; 2,26)	[0,09; 5,06]	t=2,089, df=27, p=0,046*
C _{max^h} D, (популяция ≥12 лет, n=18)	2,70±1,44	2,55 (1,57; 3,43)	[0,25; 6,35]	
T _{max^h} ч (общая популяция, n=29)	5,34±2,82	6,0 (3,0; 6,0)	[0; 12,0]	нп
T _{max^h} ч (популяция <12 лет, n=11)	4,85±1,52	6,0 (3,0; 6,0)	[3,0; 6,0]	t=0,926, df=26, p=0,363
T _{max^h} ч (популяция ≥12 лет, n=18)	5,68±3,45	6,0 (3,0; 6,0)	[0; 12,0]	
Доза, мг/кг (общая популяция, n=29)	1,89±0,94	1,72 (1,29; 2,17)	[0,61; 5,10]	нп
Доза, мг/кг (популяция <12 лет, n=11)	2,35±1,16	1,88 (1,63; 2,46)	[1,39; 5,10]	t=2,217, df=16, p=0,041*
Доза, мг/кг (популяция ≥12 лет, n=18)	1,57±0,62	1,50 (1,14; 1,97)	[0,61; 3,33]	

Примечание: * — различия достоверны при p < 0,05; нп — не применимо.

**Таблица 6 — Фармакокинетические параметры лумакафтора
в исследуемой педиатрической популяции (n=3)**

Номер пациента	AUC ₀₋₁₂ , ч×мкг/мл	AUC ₀₋₁₂ —D, г×ч/мл	C _{max} , мкг/мл	C _{max} —D, г/мл	T _{max} , ч	Доза, мг/кг
3	393,90	107,54	40,38	11,02	6	3,63
4	499,46	93,65	51,53	9,66	0	5,33
7	194,62	47,68	24,48	6,0	3	4,08
M	362,66	82,95	38,8	8,9	3	4,35
SD	154,8	31,33	13,59	2,6	3	0,88

**Таблица 7 — Значение площади под фармакокинетической кривой в интервале 0–12 ч,
нормированное на дозу (AUC₀₋₁₂—D) и время достижения максимальной концентрации (T_{max})
при разных генотипах полиморфного варианта CYP2C6*4 гена CYP2C6, M±SD**

Показатель	Генотип			p-значение
	AA (1) медленный 1 (4,2%)	AG (2) 4 (16,7%)	GG (3) 19 (79,1%)	
Тезакафтор				
AUC ₀₋₁₂ —D	102,6	64,2±33,7	87,3±46,2	p ₂₋₃ =0,056
T _{max}	3	3,7±1,3	3,5±1,5	p ₂₋₃ =0,040*
Элексакафтор				
AUC ₀₋₁₂ —D	50,0	41,1±11,2	52,1±24,5	p ₂₋₃ =0,007*
T _{max}	3	6,7±2,9	6,5±3,5	p >0,05
Ивакафтор				
AUC ₀₋₁₂ —D	29,3	15,8±11,7	21,1±13,4	p ₂₋₃ =0,034*
T _{max}	3	4,4±2,1	6,0±3,1	p >0,05

Примечание: * — различия достоверны при p < 0,05.

**Таблица 8 — Оценка количественного содержания тезакафтора (мкг/мл)
в образцах плазмы крови пациентов с муковисцидозом при разных генотипах
полиморфного варианта CYP2C19*2 гена CYP2C19, M±SD**

Время, ч	Генотип			p-значение
	AA (1) медленный 1 (4,2%)	AG (2) 4 (16,7%)	GG (3) 19 (79,1%)	
0	2,1	2,4±1,2	3,9±2,8	p > 0,05
3	5,4	5,4±2,4	11,3±4,8	p ₂₋₃ =0,05
6	12,7	4,8±2,7	9,1±3,7	p > 0,05
9	8,5	4,3±2,6	6,9±3,3	p > 0,05
12	5,5	3,3±1,9	6,0±3,1	p > 0,05

**Таблица 9 — Оценка количественного содержания элексакафтора (мкг/мл)
в образцах плазмы крови пациентов с муковисцидозом при разных генотипах полиморфного варианта
CYP2D6*4 гена CYP2D6, M±SD**

Время, ч	Генотип			p-значение
	AA (1) медленный 1 (4,2%)	AG (2) 7 (29,2%)	GG (3) 16 (66,6%)	
0	9,67	5,2±3,7	8,4±4,9	p > 0,05
3	11,1	7,6±5,4	9,6±4,7	p ₂₋₃ =0,041*
6	10,5	8,1±4,9	10,7±3,8	p > 0,05
9	10,1	7,7±3,9	9,9±4,2	p > 0,05
12	8,4	6,8±3,2	9,2±4,0	p > 0,05

Примечание: * — различия достоверны при p < 0,05.

Таблица 10 — Оценка количественного содержания тезакафтора, элексакафтора, ивакафтора (мкг/мл) в образцах плазмы крови пациентов с муковисцидозом при разных генотипах гена *UGT1A1*, $M \pm SD$

Время, ч	Генотип		<i>p</i> -значение
	1*/28*, 28*/28* (синдром Жильбера) — 7 (29,2%)	1*/1* (3) — 16 (66,6%)	
Тезакафтор			
0	2,2±0,7	4,1±2,9	<i>p</i> >0,05
3	6,5±2,9	11,5±5,0	<i>p</i> =0,044*
6	6,3±3,5	9,5±3,7	<i>p</i> >0,05
9	4,4±2,2	8,1±2,2	<i>p</i> >0,05
12	3,2±1,7	6,5±3,0	<i>p</i> >0,05
Элексакафтор			
0	5,4±2,6	8,4±5,1	<i>p</i> >0,05
3	6,2±2,3	10,3±5,1	<i>p</i> >0,05
6	7,6±2,6	10,9±4,3	<i>p</i> =0,030*
9	6,4±1,7	10,5±4,2	<i>p</i> >0,05
12	5,8±1,6	10,2±4,1	<i>p</i> =0,043*
Ивакафтор			
0	1,2±0,9	3,1±2,2	<i>p</i> >0,05
3	4,4±0,4	4,4±2,7	<i>p</i> >0,05
6	2,3±1,0	4,1±2,2	<i>p</i> >0,05
9	1,4±0,6	3,3±2,0	<i>p</i> >0,05
12	1,0±0,5	3,0±2,1	<i>p</i> =0,032*

Примечание: * — различия достоверны при *p* < 0,05.**Таблица 11 — Значение площади под фармакокинетической кривой в интервале 0–12 ч, нормированное на дозу (AUC_{0-12-D}) и время достижения максимальной концентрации (T_{max}) при разных генотипах полиморфного варианта *UGT1A1*, $M \pm SD$**

Время, ч	Генотип		<i>p</i> -значение
	1*/28*, 28*/28* (синдром Жильбера) — 7 (29,2%)	1*/1* (3) — 16 (66,6%)	
Тезакафтор			
AUC _{0–12—D}	76,2±61,7	82,6±32,9	<i>p</i> >0,05
T _{max}	3,7±1,3	3,5±1,5	<i>p</i> >0,05
Элексакафтор			
AUC _{0–12—D}	45,5±23,2	49,6±20,7	<i>p</i> >0,05
T _{max}	5,7±3,2	6,8±3,4	<i>p</i> >0,05
Ивакафтор			
AUC _{0–12—D}	13,6±10,8	22,7±12,9	<i>p</i> >0,05
T _{max}	4,4±1,6	5,9±3,2	<i>p</i> >0,05

Проведённое нами исследование обнаружило высокую степень вариальности ФК параметров CFTR-модуляторов. Так, для тезакафтора CV для показателя AUC_{0-12} составил 48,8%, для C_{max} — 47,8%. Индивидуальные значения AUC_{0-12} варьировали от 17,48 до 208,11 ч·мкг/мл (разброс более чем в 10 раз), а C_{max} — от 1,83 до 25,45 мкг/мл (разброс более чем в 13 раз). Возрастной анализ (<12 лет против ≥12 лет) не обнаружил отличий в показателях экспозиции тезакафтора (AUC_{0-12} , C_{max} , а также нормализованных по дозе параметрах), *p* > 0,05). Единственным достоверным различием стала более высокая весовая доза (мг/кг)

в группе пациентов младше 12 лет (1,26±0,25 против 0,98±0,31 мг/кг; *p* = 0,012). Соответственно, для тезакафтора определена высокая межиндивидуальная вариальность экспозиции, не связанная напрямую с возрастным фактором. Отсутствие значимых различий для тезакафтора между возрастными группами согласуется с опубликованными данными, свидетельствующими о преимущественной линейности его ФК в исследованном диапазоне доз [15, 16].

Вариальность экспозиции элексакафтора сопоставима с таковой для тезакафтора: CV% для AUC_{0-12} — 46,5%, для C_{max} — 39,6%. Диапазон значений AUC_{0-12} варьировал от 25,86 до

228,34 ч·мкг/мл (разброс в 8,8 раз). Анализ ФК параметров в группах <12 и ≥12 лет позволил выявить ряд отличий. Например, значение $C_{\max-D}$ было достоверно выше у детей ≥12 лет ($5,44 \pm 2,08$ г/мл против $3,93 \pm 1,39$, $p=0,027$). Для показателя AUC_{0-12-D} различия находились на границе статистической значимости ($54,19 \pm 22,17$ г·ч/мл против $39,57 \pm 16,43$, $p=0,053$), что подтверждает выявленную тенденцию. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что для пациентов в возрасте ≥12 лет характерна более высокая экспозиция элексакафтора в пересчёте на единицу дозы по сравнению группой <12 лет.

Ивакафтор продемонстрировал в нашем исследовании наиболее высокую межиндивидуальную вариабельность: CV% для AUC_{0-12} составил 75,5%. Диапазон значений AUC_{0-12} варьировал от 3,33 до $124,63$ ч·мкг/мл (разброс в 37 раз), $C_{\max}$ — от 0,41 до $12,23$ мкг/мл (разброс в 30 раз). Столь высокая вариабельность может быть обусловлена генетическим полиморфизмом гена *CYP3A4*, отвечающего за метаболизм ивакафтора, а также различиями в абсорбции. Как и для элексакафтора, для ивакафтора выявлены статистически значимые различия в величине $C_{\max-D}$ ($2,70 \pm 1,44$ г/мл у пациентов ≥12 лет против $1,67 \pm 1,32$ в группе <12 лет, $p=0,046$). Данное различие наблюдалось на фоне достоверно более низкой весовой дозы в старшей возрастной группе ($1,57 \pm 0,62$ против $2,35 \pm 1,16$ мг/кг, $p=0,041$). Анализ AUC_{0-12-D} в целом подтверждает наличие тенденции к более высоким значениям в группе ≥12 лет ($22,69 \pm 11,58$ против $14,97 \pm 13,56$ г·ч/мл), однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,107$), что может быть связано с высокой вариабельностью показателя.

В отношении ФК параметров лумакафтора наше исследование ограничено лишь 3 пациентами, что не позволило сделать обоснованные выводы.

Таким образом, можно утверждать, что ФК параметры исследованных CFTR-модуляторов характеризуется крайне высокой межиндивидуальной вариабельностью экспозиции, что обосновывает целесообразность терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) для индивидуализации режима приёма препаратов [31]. Высокая межиндивидуальная вариабельность ФК параметров продемонстрирована в популяционном ФК анализе элексакафтора, тезакафтора и ивакафтора (2025 год, 96 детей в возрасте от 2 до 18 лет), осуществлённом с использованием однокамерных моделей. Авторы показали, что масса тела существенно влияла на кажущийся клиренс и объём распределения при аллометрическом масштабировании. У детей младше 12 лет массой тела 30–40 кг, получавших дозы, соответствующие взрослым (элексакафтор 200 мг, тезакафтор 100 мг,

ивакафтор 150 мг дважды в день), наблюдалась более высокая экспозиция (AUC , $C_{\max}$, $C_{\min}$) в сравнении со взрослыми пациентами с МВ [15]. Ещё одно популяционное ФК исследование также подтвердило, что масса тела является основной ковариатой, объясняющей вариабельность ФК параметров тезакафтора и ивакафтора в педиатрической популяции [32]. По данным систематического обзора 20 ФК исследований, применение CFTR-модуляторов у детей (ивакафтор, лумакафтор, тезакафтор, элексакафтор) характеризуется высокой межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельностью, которая, в первую очередь, связана с массой тела и степенью зрелости ферментов, метаболизирующих указанные препараты, а также с лекарственными взаимодействиями и функцией печени [17].

Выполненный нами фармакогенетический анализ позволил обнаружить пограничное, но с клинической точки зрения значимое различие в концентрации тезакафтора в точке 3 часа после приёма препарата между носителями генотипов AG и GG полиморфного варианта *CYP2C192* ($p=0,05$). У гомозигот GG («нормальные» метаболизаторы) концентрация в этой точке ($11,3 \pm 4,8$ мкг/мл) более чем вдвое превышала таковую у гетерозигот AG ($5,4 \pm 2,4$ мкг/мл). Это согласуется с достоверным различием по $T_{\max}$ для тезакафтора ($p=0,040$) и позволяет предположить, что генотип *CYP2C19* влияет преимущественно на процессы раннего этапа распределения тезакафтора. Полученные данные соотносятся с новым пониманием роли изофермента *CYP2C19* в метаболизме тезакафтора несмотря на то, что последний в большей степени считается субстратом *CYP3A4* [33]. Анализ влияния полиморфизма гена *CYP2D6* обнаружил ряд статистически значимых различий. Гомозиготный генотип GG, ассоциируемый с «медленным» метаболизмом, аффилирован с достоверно более высокой системной экспозицией (AUC_{0-12-D}) элексакафтора ($p=0,007$) и ивакафтора ($p=0,034$) по сравнению с гетерозиготами AG. Почасовой анализ концентраций элексакафтора подтвердил эту тенденцию — в точке 3 часа концентрация у гомозигот GG была значимо выше, чем у AG ($9,6 \pm 4,7$ против $7,6 \pm 5,4$ мкг/мл, $p=0,041$). Полученные нами данные подразумевают некоторое участие *CYP2D6* в метаболизме элексакафтора и ивакафтора, при этом опубликованные данные других исследователей свидетельствуют об отсутствии значимой роли *CYP2D6* в биотрансформации ивакафтора, который в основном метаболизируется ферментами *CYP3A* (*CYP3A4* и *CYP3A5*) [17, 34]. Аналогичная картина характерна для элексакафтора, который, согласно опубликованным данным, метаболизируется преимущественно под действием *CYP3A4/5* [35].

В ранее опубликованном исследовании, посвящённом изучению влияния различных генотипов ферментов биотрансформации фазы I на эффективность и безопасность модуляторов CFTR

у пациентов с МВ, выявлены некоторые значимые ассоциации [36]. Установлено, что у пациентов с генотипом АС полиморфного варианта *CYP2C9*3* 1 год лечения модуляторами CFTR приводил к улучшению показателей массы тела, роста и индекса массы тела по сравнению с носителями генотипа АА. Благоприятные эффекты, касающиеся увеличения массы тела у пациентов с МВ, зарегистрированы у носителей генотипа GG полиморфного варианта *CYP2D6*4*. При изучении профиля безопасности авторы выявили, что генотип GG полиморфизма *CYP2D6*4* и генотип АА полиморфизма *CYP2C19*2* ассоциированы с повышенной частотой побочных эффектов, особенно с повышенным уровнем сывороточных печеночных трансаминаз [36].

Вопреки ожиданиям, основанным на участии *UGT1A1* в фазе II метаболизма ксенобиотиков, наличие аллелей, ассоциированных с синдромом Жильбера (28^*28^* и 1^*28^*), не привело к снижению скорости метаболизма исследуемых препаратов. Напротив, в ряде временных точек (3 ч для тезакафтора, 6 и 12 ч для элексакафтора, 12 ч для ивакафтора) концентрации в группе «нормального» генотипа $1^*/1^*$ парадоксально выше ($p < 0,05$). Однако при анализе интегрального показателя AUC_{0-12h} эти различия нивелировались ($p > 0,05$). Можно предположить, что выявленные точечные различия обусловлены малым размером выборки и высокой вариабельностью (коэффициент вариации в группе с синдромом Жильбера для AUC тезакафтора достигал 81%), либо влиянием неучтенных факторов. Наши данные позволяют заключить, что полиморфизм *UGT1A1* не является ключевым предиктором изменения экспозиции тройной комбинации, что согласуется с опубликованными данными, свидетельствующими о преимущественном метаболизме этих препаратов через систему цитохрома P450. Несмотря на тот факт, что опубликованные данные не выявили значимой роли *UGT1A1* в метаболизме CFTR-модуляторов, наличие синдрома Жильбера обнаруживает ассоциацию с худшим профилем безопасности данной группы препаратов. В работе Е.К. Zhekaite и соавт. (2025) установлено, что частота развития нежелательных реакций, связанных с приёмом CFTR-модуляторов, значительно выше у пациентов с МВ и синдромом Жильбера

(элексакафтор/тезакафтор/изакафтор — 30% против 10% у пациентов без синдрома Жильбера; ивакафтор/лумакафтор — 28% против 4%, $p < 0,05$ в обоих случаях) [37].

Ограничения исследования

При интерпретации результатов следует учитывать ряд ограничений. Небольшой объём выборки в подгруппах редких генотипов (в частности, гомозигот АА в случае полиморфного варианта *CYP2D6*4* гена *CYP2D6*), которые исключены из сравнительного анализа, ограничивает статистическую мощность и не позволяет сделать окончательные выводы для ультрамедленных или ультрабыстрых метаболизаторов. Авторы не оценивали концентрации метаболитов исследуемых препаратов, что, возможно, могло дать более полную картину потенциальных факторов, влияющих на биотрансформацию исследуемых препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое ФК исследование выявило выраженную межиндивидуальную вариабельность экспозиции CFTR-модуляторов у детей с МВ. Наименьшая вариабельность параметров зафиксирована для элексакафтора, наибольшая — для ивакафтора. Высокая вариабельность последнего обосновывает клиническую значимость проведения ТЛМ с целью оптимизации терапии и минимизации риска нежелательных явлений или недостаточной эффективности. Установлена возрастная зависимость экспозиции элексакафтора и ивакафтора, которая указывает на необходимость учёта возраста как критического фактора при разработке персонализированных дозовых режимов тройной комбинации у детей и подростков с МВ. Влияние генетического полиморфизма ферментов биотрансформации на экспозицию ивакафтора и элексакафтора в педиатрической популяции обосновывает целесообразность проведения дальнейших исследований, направленных на разработку алгоритмов персонализированного дозирования CFTR-модуляторов на основе результатов фармакогенетического тестирования.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Зырянов С.К. — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи; Кондратьева Е.И. — проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи; Жекайте Е.К. — проведение исследования, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи; Бутранова О.И. — сбор и анализ данных, написание и редактирование рукописи; Бочков П.О. — проведение исследования, работа с данными. 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

- Deletang K., Taulan-Cadars M. Splicing mutations in the *CFTR* gene as therapeutic targets // *Gene Ther.* – 2022. – Vol. 29, No. 7-8. – P. 399–406. DOI: 10.1038/s41434-022-00347-0
- Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1662. DOI: 10.3389/fphar.2019.01662
- Ramananda Y., Naren A.P., Arora K. Functional Consequences of CFTR Interactions in Cystic Fibrosis // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25, No. 6. – P. 3384. DOI: 10.3390/ijms25063384
- Huang W., Smith A.T., Korotun M., Iacono A., Wang J. Lung Transplantation in a New Era in the Field of Cystic Fibrosis // *Life (Basel).* – 2023. – Vol. 13, No. 7. – P. 1600. DOI: 10.3390/life13071600
- Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Жекайте Е.К., Паснова Е.В., Фатхуллина И.Р., Максимычева Т.Ю., Шерман В.Д., Куцев С.И. Эффективность CFTR-модуляторов в клинической практике (6-месячное наблюдение) // *Пульмонология.* – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 189–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-189-197. EDN: PXAWOS
- Yu H., Burton B., Huang C.J., Worley J., Cao D., Johnson J.P.Jr., Urrutia A., Joubran J., Seepersaud S., Sussky K., Hoffman B.J., Van Goor F. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations // *J Cyst Fibros.* – 2012. – Vol. 11, No. 3. – P. 237–245. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.12.005
- Merlo C.A., Thorat T., DerSarkissian M., McGarry L.J., Nguyen C., Gu Y.M., Healy J., Rubin J.L., Brookhart M.A. Long-term impact of ivacaftor on mortality rate and health outcomes in people with cystic fibrosis // *Thorax.* – 2024. – Vol. 79, No. 10. – P. 925–933. DOI: 10.1136/thorax-2023-220558
- Connett G.J. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy // *Drug Des Devel Ther.* – 2019. – Vol. 13. – P. 2405–2412. DOI: 10.2147/DDDT.S153719
- Clancy J.P., Rowe S.M., Accurso F.J., Aitken M.L., Amin R.S., Ashlock M.A., Ballmann M., Boyle M.P., Bronsveld I., Campbell P.W., De Boeck K., Donaldson S.H., Dorkin H.L., Dunitz J.M., Durie P.R., Jain M., Leonard A., McCoy K.S., Moss R.B., Pilewski J.M., Rosenbluth D.B., Rubenstein R.C., Schechter M.S., Botfield M., Ordoñez C.L., Spencer-Green G.T., Vernillet L., Wisseh S., Yen K., Konstan M.W. Results of a phase IIa study of VX-809, an investigational CFTR corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67, No. 1. – P. 12–18. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200393
- Stahl M., Roehmel J., Eichinger M., Doellinger F., Naehrlich L., Kopp M.V., Dittich A.M., Sommerburg O., Ray P., Maniktala A., Xu T., Conner S., Joshi A., Mascia M., Wielpütz M.O., Mall M.A. Long-Term Impact of Lumacaftor/Ivacaftor Treatment on Cystic Fibrosis Disease Progression in Children 2-5 Years of Age Homozygous for *F508del-CFTR*: A Phase 2, Open-Label Clinical Trial // *Ann Am Thorac Soc.* – 2024. – Vol. 21, No. 11. – P. 1550–1559. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202402-2010C
- Shiferaw D., Faruqi S. Profile of tezacaftor/ivacaftor combination and its potential in the treatment of cystic fibrosis // *Ther Clin Risk Manag.* – 2019. – Vol. 15:1029–1040. DOI: 10.2147/TCRM.S165027. Erratum in: *Ther Clin Risk Manag.* – 2019. – Vol. 15. – P. 1207. DOI: 10.2147/TCRM.S232419
- Guerra L., Favia M., Di Gioia S., Laselva O., Bisogno A., Casavola V., Colombo C., Conese M. The preclinical discovery and development of the combination of ivacaftor + tezacaftor used to treat cystic fibrosis // *Expert Opin Drug Discov.* – 2020. – Vol. 15, No. 8. – P. 873–891. DOI: 10.1080/17460441.2020.1750592
- Ridley K., Condren M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: The First Triple-Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulating Therapy // *J Pediatr Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 25, No. 3. – P. 192–197. DOI: 10.5863/1551-6776-25.3.192
- Silva Filho L.V.R.F.D., Athanazio R.A., Tonon C.R., Ferreira J.C., Tanni S.E. Use of elexacaftor+tezacaftor+ivacaftor in individuals with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a systematic review and meta-analysis // *J Bras Pneumol.* – 2024. – Vol. 49, No. 6. – P. e20230187. DOI: 10.36416/1806-3756/e20230187
- Truong N.H., Benaboud S., Bouazza N., Barboura M., Bardin E., Miralles M., Lui G., Froelicher-Bournaud L., Rouillon S., Bihouee T., Bui S., Reix P., Dalphin M.L., Laurans M., Languepin J., Corvol H., Troussier F., Weiss L., Cinthia R., Tatopoulos A., Deneuville E., Chiron R., Stremler N., Llerena C., Ramel S., Perisson C., Houdoin V., Mittaine M., Treluyer J.M., Sermet-Gaudelus I., Foissac F.; MODUL-CF study group. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Population Pharmacokinetics in Pediatric Patients With Cystic Fibrosis // *Clin Transl Sci.* – 2025. – Vol. 18, No. 5. – P. e70245. DOI: 10.1111/cts.70245
- Vonk S.E.M., Terheggen-Lagro S.W.J., Haarman E.G., Hashimoto S., Maitland-van der Zee A.H., Mathôt R.A.A., Kemper E.M.; Amsterdam Mucociliary Clearance Disease (AMCD) research group. Real-world pharmacokinetics of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in children with cystic fibrosis: a prospective observational study // *J Cyst Fibros.* – 2025. – Vol. 24, No. 3. – P. 526–533. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.008
- Elzinga F.A., Malik P.R.V., Akkerman O.W., Rottier B.L., van der Vaart H., Touw D.J., Koppelman G.H., Mian P. Pharmacokinetics of Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, and Lumacaftor in Special Cystic Fibrosis Populations: A Systematic Review // *Clin Pharmacokinet.* – 2025. – Vol. 64, No. 7. – P. 999–1046. DOI: 10.1007/s40262-025-01507-2
- McNamara J.J., McColley S.A., Marigowda G., Liu F., Tian S., Owen C.A., Stiles D., Li C., Waltz D., Wang L.T., Sawicki G.S. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study // *Lancet Respir Med.* – 2019. – Vol. 7, No. 4. – P. 325–335. DOI: 10.1016/S2213-2600, No. 18)30460-0
- Rayment J.H., Asfour F., Rosenfeld M., Higgins M., Liu L., Mascia M., Paz-Diaz H., Tian S., Zahigian R., McColley S.A. A Phase 3, Open-Label Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Children 1 to Less Than 2 Years of Age with Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2022. – Vol. 206, No. 10. – P. 1239–1247. DOI: 10.1164/rccm.202204-0734OC
- Dana J., Debray D., Beaufrère A., Hillaire S., Fabre M., Reinhold C., Baumert T.F., Berteloot L., Vilgrain V. Cystic fibrosis-related liver disease: clinical presentations, diagnostic and monitoring approaches in the era of CFTR modulator therapies // *J Hepatol.* – 2022. – Vol. 76, No. 2. – P. 420–434. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.042
- Weitzel J., Welsner M., Taube C., Ballmann M., Sutharsan S. Case Series: Hyperbilirubinemia under elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in the presence of Gilbert's syndrome // *BMC Pulm Med.* – 2024. – Vol. 24, No. 1. – P. 307. DOI: 10.1186/s12890-024-03114-6
- Schrijver I., Rappahahn K., Pique L., Kharrazi M., Wong L.J. Multiplex ligation-dependent probe amplification identification of whole exon and single nucleotide

- deletions in the CFTR gene of Hispanic individuals with cystic fibrosis // *J Mol Diagn.* – 2008. – Vol. 10, No. 4. – P. 368–375. DOI: 10.2353/jmol.2008.080004
23. Wickham H., Averick M., Bryan J., Chang W., McGowan L.D., François R., Grolemund G., Hayes A., Henry L., Hester J., Kuhn M., Pedersen T.L., Miller E., Bache S.M., Müller K., Ooms J., Robinson D., Seidel D.P., Spinu V., Takahashi K., Vaughan D., Wilke C., Woo K., Yutani H. Welcome to the tidyverse // *Journal of Open Source Software.* – 2019. – Vol. 4, No. 43. – P. 1686. DOI: 10.21105/joss.01686
 24. Wilkinson L. ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis by WICKHAM, H. // *Biometrics.* – 2011. – Vol. 67. – P. 678–679. DOI: 10.1111/j.1541-0420.2011.01616.x
 25. Denney W., Duvvuri S., Buckeridge C. Simple, Automatic Noncompartmental Analysis: The PKNCA R Package // *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* – 2015. – Vol. 42. – P. S65–S65.
 26. Cohen RWF., Costa PFBM., Marins KAC., Taulois MM., Barboza ND., Chaves C., Vasconcelos Z., Folescu TW. Beyond F508del: equity as the next frontier in cystic fibrosis // *Lancet Reg Health Am.* – 2025. – Vol. 53:101328. DOI: 10.1016/j.lana.2025.101328
 27. Orenti A., Pranke I., Faucon C., Varilh J., Hatton A., Golec A., Dehillotte C., Durieu I., Reix P., Burgel PR., Grenet D., Tasset C., Gachelin E., Perisson C., Lepissier A., Dreano E., Tondelier D., Chevalier B., Weiss L., Kiefer S., Laurans M., Chiron R., Lemonnier L., Marguet C., Jung A., Edelman A., Kerem BS., Girodon E., Taulan-Cadars M., Hinzpeter A., Kerem E., Naehrlich L., Sermet-Gaudelus I.; ECFSPR Steering group. Nonsense mutations accelerate lung disease and decrease survival of cystic fibrosis children // *J Cyst Fibros.* – 2023. – Vol. 22, No. 6. – P. 1070–1079. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.06.005
 28. Kerem E., Orenti A., Adamoli A., Hatziagorou E., Naehrlich L., Sermet-Gaudelus I.; and the ECFS Patient Registry Steering Group. Cystic fibrosis in Europe: improved lung function and longevity - reasons for cautious optimism, but challenges remain // *Eur Respir J.* – 2024. – Vol. 63, No. 3. – P. 2301241. DOI: 10.1183/13993003.01241-2023
 29. Desai M., Hine C., Whitehouse J.L., Brownlee K., Charman S.C., Nagakumar P. Who are the 10%? - Non eligibility of cystic fibrosis (CF) patients for highly effective modulator therapies // *Respir Med.* – 2022. – Vol. 199. – P. 106878. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106878
 30. Salvatore D., Pepe A. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Cystic Fibrosis: A Review of Registry-Based Evidence // *J Clin Med.* – 2025. – Vol. 14, No. 11. – P. 3978. DOI: 10.3390/jcm14113978
 31. Christina S., Michael P., Katharina H., Oliver S.C., Magdalena B., Christiane B., Susanne N. Therapeutic drug monitoring of elxacaftor, tezacaftor, and ivacaftor before, during, and after pregnancy in women with cystic fibrosis: An observational study. *Respir Med.* – 2025. – Vol. 236. – P. 107868. DOI: 10.1016/j.rmed.2024.107868
 32. Vonk S.E.M., Terheggen-Lagro S.W.J., Haarman E.G., Janssens H.M., Maitland-van der Zee A.H., Kemper E.M., Mathôt R.A.A.; Amsterdam Mucociliary Clearance Disease (AMCD) research group. Real-world population pharmacokinetics of tezacaftor-ivacaftor in children with cystic fibrosis: The SYM-CF study // *Br J Clin Pharmacol.* – 2025. – Vol. 91, No. 10. – P. 2969–2978. DOI: 10.1002/bcp.70131
 33. Thiruchelvam T., Lim C.X., Munro C., Chan V., Jayasuria G., Coulthard K.P., Wark P.A.B., Suppiah V. Adverse Events and Drug Interactions Associated with Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment: A Descriptive Study Across Australian, Canadian, and American Adverse Event Databases // *Life (Basel).* – 2025. – Vol. 15, No. 8. – P. 1256. DOI: 10.3390/life15081256
 34. Fohner A.E., McDonagh E.M., Clancy J.P., Whirl Carrillo M., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: ivacaftor pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics // *Pharmacogenet Genomics.* – 2017. – Vol. 27, No. 1. – P. 39–42. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000246
 35. Sinkey R.G., Garcia B., Fowler C.M., Krick S., Ryan K.J., Acosta E.P., Guimbellot J.S. Pharmacokinetic assessment of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor and their metabolites in maternal blood, cord blood, the neonate, and breastmilk of a cystic fibrosis carrier mother/affected fetus dyad // *J Cyst Fibros.* – 2026. – Vol. 25, No. 1. – P. 28–31. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.11.013
 36. Жекайте Е.К., Мельяновская Ю.Л., Балинова Н.В., Лошкова Е.В., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И. Влияние полиморфных вариантов генов I фазы биотрансформации ксенобиотиков на эффективность и безопасность терапии CFTR-модуляторами при муковисцидозе с учетом осложнений // *Пульмонология.* – 2025. – Т. 35, № 2. – С. 177–188. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-2-177-188. EDN: QBWSII
 37. Zhekaite E.K., Kondratyeva, E.I., Voronkova A.Yu. P279 Efficacy and safety of CFTR modulators therapy in patients with Gilbert syndrome based on 2-year follow-up // *Journal of Cystic Fibrosis.* – 2025. – Vol. 24, No. 1. – P. S155. DOI: 10.1016/j.jcf.2025.03.1165

АВТОРЫ

Зырянов Сергей Кенсаринович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН; врач-клинический фармаколог ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗ г. Москвы. ORCID ID: 0000-0002-6348-6867. E-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Кондратьева Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы ФГБУН «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области». ORCID ID: 0000-0001-6395-0407. E-mail: elenafpk@mail.ru

Жекайте Елена Кястутисовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник

научно-клинического отдела муковисцидоза, доцент кафедры генетики болезней дыхательной системы ФГБУН «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических болезней, врач-педиатр отделения муковисцидоза ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области». ORCID ID: 0000-0001-5013-3360. E-mail: Elena_zhekaite@mail.ru

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

Бочков Павел Олегович — кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МНПЦЛИ ДЗМ. ORCID ID: 0000-0001-8555-5969. E-mail: bok-of@yandex.ru

УДК 616: 616-01: 615: 615-03



Роль фармакогенетики в персонализации антикоагулянтной терапии: данные Астраханского региона

А.Н. Романова, Б.И. Кантемирова, О.В. Комарова, Н.В. Тимофеева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

E-mail: alex973005@mail.ru

Получена 09.12.2025

После рецензирования 16.06.2026

Принята к печати 06.07.2026

Особенности метаболизма антикоагулянтов во многом зависят от генетических характеристик пациента — обуславливают вариабельность фармакологического ответа на препараты и риск возникновения побочных реакций. Одними из ключевых генов, кодирующих работу ферментов, отвечающих за метаболизм антикоагулянтов, являются *CYP2C9* и *VKORC1*. Они оказывают значительное влияние на фармакокинетику и фармакодинамику как не прямых, так и прямых пероральных антикоагулянтов, что определяет эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии. В условиях клинической практики имплементация фармакогенетического тестирования перед назначением антикоагулянтов значительно снижает риск развития осложнений и повышает терапевтическую эффективность.

Цель. Оценка частоты встречаемости клинически значимых полиморфизмов генов *CYP2C9* (rs1799853), *VKORC1* (rs9912121) и *CES1* (rs2244613) у пациентов, жителей Астраханского региона.

Материалы и методы. Исследуемую выборку составили 90 пациентов, жителей Астраханского региона, получивших стационарное лечение в связи с подтверждённой коронавирусной инфекцией COVID-19, которым назначали антикоагулянты. Исследовали венозную кровь, собранную в пробирки с ЭДТА: диагностические наборы «Arg144Cys гена *CYP2C9* (rs1799853)» (ООО «НПФ Синтол», Россия), «G1639A (G3673A) гена *VKORC1* (rs9923231)» (ООО «НПФ Синтол», Россия) и «ГенТест *CES1* C(-33)A (rs2244613)» (ООО «НМТ», Россия). После выделения ДНК и амплификации образцы крови генотипировали посредством ПЦР. Исследование проведено с оценкой соблюдения равновесия Харди–Вайнберга ($p > 0.05$).

Результаты. В результате установлено, что частота полиморфизмов гена *VKORC1* встречается у 60 (66,7%) пациентов (ДИ 95%: [56,96–76,44]; $p > 0,05$), гена *CES1* — у 55 (61,1%) (ДИ 95%: [51,03–71,17]; $p > 0,05$), гена *CYP2C9* — у 24 (26,7%) (ДИ 95%: [17,56–35,84], $p > 0,05$).

Заключение. Полученные результаты выявили высокую частоту распределения полиморфных вариантов генов, ассоциированных с изменённым фармакологическим ответом на антикоагулянтную терапию, у пациентов — жителей Астраханского региона. Это акцентирует внимание на возможности внедрения в клиническую практику регионального здравоохранения фармакогенетического тестирования для персонализированного подхода, оптимизации дозирования и снижения рисков неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: фармакогенетика; антикоагулянты; варфарин; новые прямые пероральные антикоагулянты; *CES1*; *CYP2C9*; *VKORC1*

Список сокращений: АКТ — антикоагулянтная терапия; АКП — антикоагулянтные препараты; МНО — международное нормализованное отношение; НОАК — новые пероральные антикоагулянты.

The role of pharmacogenetics in personalizing anticoagulant therapy: data from the Astrakhan region

A.N. Romanova, B.I. Kantemirova, O.V. Komarova, N.V. Timofeeva

Astrakhan State Medical University,
121 Bakinskaya Str., Astrakhan, Russia, 414000

E-mail: alex973005@mail.ru

Received 09 Dec 2025

After peer review 16 June 2026

Accepted 06 July 2026

Для цитирования: А.Н. Романова, Б.И. Кантемирова, О.В. Комарова, Н.В. Тимофеева. Роль фармакогенетики в персонализации антикоагулянтной терапии: данные Астраханского региона. *Фармация и фармакология*. 2026;14(4):377-386. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-377-386

© А.Н. Романова, Б.И. Кантемирова, О.В. Комарова, Н.В. Тимофеева, 2026

For citation: A.N. Romanova, B.I. Kantemirova, O.V. Komarova, N.V. Timofeeva. The role of pharmacogenetics in personalizing anticoagulant therapy: data from the Astrakhan region. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(4):377-386. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-377-386

The metabolic characteristics of anticoagulants largely depend on the patient's genetic profile, determining the variability of pharmacological response to drugs and the risk of adverse reactions. Among the key genes encoding enzymes responsible for anticoagulant metabolism are *CES1*, *CYP2C9*, and *VKORC1*. They significantly influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of both indirect and direct oral anticoagulants, which dictates the effectiveness and safety of anticoagulant therapy. In clinical practice, the implementation of pharmacogenetic testing before prescribing anticoagulants will significantly reduce the risk of complications and improve therapeutic efficacy.

The aim. To assess the frequency of clinically significant polymorphisms of the *CYP2C9* (rs1799853), *VKORC1* (rs9912121), and *CES1* (rs2244613) genes in patients residing in the Astrakhan region.

Materials and Methods. The study sample consisted of 90 patients residing in the Astrakhan region who received inpatient treatment for confirmed coronavirus infection COVID-19 and were receiving anticoagulants. Venous blood collected in EDTA tubes was examined: diagnostic kits "*CYP2C9* gene Arg144Cys (rs1799853)" (NPF Sintol LLC, Russia), "*VKORC1* gene G1639A (G3673A) (rs9923231)" (NPF Sintol LLC, Russia), and "*CES1* gene C(-33)A (rs2244613) GenTest" (NMT LLC, Russia). After DNA isolation and amplification, blood samples were genotyped by PCR. The study was conducted with an assessment of Hardy–Weinberg equilibrium ($p > 0.05$).

Results. The results showed that the frequency of *VKORC1* gene polymorphisms occurred in 60 (66.7%) patients (95% CI: [56.96–76.44]; $p > 0.05$), *CES1* gene in 55 (61.1%) (95% CI: [51.03–71.17]; $p > 0.05$), and *CYP2C9* gene in 24 (26.7%) (95% CI: [17.56–35.84], $p > 0.05$).

Conclusion. The obtained results revealed a high frequency of distribution of polymorphic variants of genes associated with altered pharmacological response to anticoagulant therapy in patients residing in the Astrakhan region. This highlights the potential for implementing pharmacogenetic testing in the regional healthcare clinical practice for a personalized approach, optimized dosing, and reduced risks of adverse outcomes.

Keywords: pharmacogenetics; anticoagulants; warfarin; novel direct oral anticoagulants; *CES1*; *CYP2C9*; *VKORC1*

Abbreviations: ACT — anticoagulant therapy; ACDs — anticoagulant drugs; INR — international normalized ratio; NOACs — new oral anticoagulants.

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы антикоагулянтная терапия (АКТ) заняла одно из центральных мест в практической медицине в связи со своей важнейшей задачей — профилактикой и лечением тромбоэмболических событий. Нарушение функционирования системы гемостаза и тромбообразования, например, тромбоэмболия легочной артерии, системные эмболии, тромбозы вен, фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, ишемический инсульт относятся к числу основных факторов смертности и инвалидизации во всем мире и ежегодно уносят 17,9 млн жизней^{1,2}. Венозная тромбоэмболия поражает около 10 млн человек в мире при заболеваемости 1–2 случая на 1000 населения в год, а фибрилляцией предсердий страдает порядка 60 млн человек, при этом заболевание повышает риск ишемического инсульта в 4–5 раз [1, 2]. Пандемия COVID-19 продемонстрировала один из ключевых патофизиологических звеньев тяжёлого течения заболевания — развитие гемокоагуляционных осложнений, связанных с повышенным свертыванием крови [3–5]. Синдром гиперкоагуляции, наблюдаемый у пациентов с коронавирусной инфекцией, сопровождался увеличением уровня D-димера, фибриногена и тромбоза сосудов, что требовало переосмысления

подходов к профилактике и терапии тромботических осложнений. В связи с этим, в период пандемии антикоагулянтные препараты (АКП) стали неотъемлемой частью лечения как стационарных, так и в амбулаторных больных, что отражено во временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» V пересмотра³ [6, 7]. Терапия АКП занимает центральное место в клинической практике, ориентированной на снижение заболеваний сердечно-сосудистой системы, улучшение прогнозов у пациентов с высоким риском развития неблагоприятных тромботических событий. Кроме того, немаловажной проблемой является подбор дозы препаратов с учётом наличия коморбидной патологии со стороны элиминирующих органов и систем, а также клинически значимых взаимодействий с другими лекарственными препаратами.

На протяжении многих десятилетий варфарин являлся «золотым стандартом» АКТ при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Но одновременно с его высокой эффективностью, применение препарата обусловлено рядом ограничений, таких как узкий терапевтический индекс, необходимость постоянного мониторинга показателя

¹ Здравоохранение в России. 2023: Стат. сб. / Росстат. — М., 3-46 2023. — 179 с.

² Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ). Сердечно-сосудистые заболевания. — [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.who.int/ru/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1

³ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации / С.А. Краевой, Н.А. Костенко, Е.Г. Камкин [и др.]. Том Версия 3. — Москва: Министерство здравоохранения РФ, 2020. — 63 с. EDN: NKZMOV

международного нормализованного отношения (МНО), а также множественные клинически значимые взаимодействия с лекарственными препаратами [8–10]. В этих условиях актуальным является вопрос об индивидуальном подходе дозирования варфарина для достижения высоких показателей эффективности и безопасности АКТ. Непредсказуемый фармакокинетический и фармакодинамический ответ на применение варфарина детерминирован, помимо прочего, генетическими особенностями пациентов, что является основой для внедрения фармакогенетических стратегий в терапии АКП [11, 12].

На современном этапе в клинической практике активно используются новые пероральные антикоагулянты (НОАК), такие как дабигатран, апиксабан, ривароксабан и эдоксабан. У этих препаратов имеется более предсказуемый фармакологический профиль, отсутствует необходимость постоянного лабораторного мониторинга, они высокоселективны и меньше вызывают клинически значимых лекарственных взаимодействий [13, 14]. В целом эти достоинства дают НОАК преимущества во многих клинических случаях, в связи с чем они рассматриваются в качестве альтернативы варфарину. Однако, несмотря на эти преимущества, имеющаяся индивидуальная чувствительность к ним также влияет на эффективность и безопасность терапии, что подчёркивает необходимость изучения фармакогенетических, немодифицируемых особенностей пациентов, влияющих на траекторию фармакологического ответа.

Для варфарина клинически значимыми генами являются *CYP2C9* и *VKORC1*, полиморфизмы которых несут за собой изменение фармакологического ответа на действие препарата. Ген *CYP2C9* кодирует изофермент системы цитохрома P450, участвующего в метаболизме большинства лекарственных препаратов, включая варфарин. Полиморфный вариант гена *CYP2C9* — *CYP2C9*2*, rs1799853 (430C>T), ассоциирован со сниженной функциональной активностью фермента, что может привести к накоплению препарата, повышению его терапевтической концентрации и избыточной антикоагуляции [15], что, безусловно, требует титрования дозы в сторону ее уменьшения.

Ген *VKORC1*, в свою очередь, кодирует витамин-К-зависимую эпоксидредуктазу, ключевой фермент метаболизма витамина К. Он превращает окисленную форму витамина в восстановленную, которая необходима для γ-карбоксилирования факторов свертывания крови. Варфарин ингибирует *VKORC1*, что ведёт к снижению синтеза этих факторов и гипокоагуляции. Мутация rs9923231 (-1639G>A) связана с необходимостью уменьшения дозы варфарина для достижения целевого уровня

МНО, что связано с замедлением работы фермента и увеличением чувствительности к препарату из-за сниженного уровня активированного витамина К [16, 17]. Это наиболее значимо для лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, одним из которых является варфарин, где даже незначительное изменение дозировки может привести к развитию побочных эффектов.

Из группы НОАК одним из наиболее часто применяемых является дабигатран, который применяется для профилактики и лечения тромботических осложнений. Дабигатран является пролекарством, поэтому в организм он поступает в виде неактивного соединения дабигатрана этексилата, который в процессе метаболизма превращается в свою активную форму под действием специальных ферментов эстераз, а именно карбоксилэстеразы 1 (*CES1*) и карбоксилэстеразы 2 (*CES2*). Основную работу выполняет фермент *CES1*, экспрессируемый в печени, тогда как кишечная *CES2* частично восполняет работу при снижении активности *CES1*. На рисунке 1 представлена схема метаболизма дабигатрана этексилата под воздействием ферментов *CES1* и *CES2* [18].

В настоящее время особый интерес представляет изучение полиморфизмов гена *CES1*, которые способны изменять активность фермента, что может отразиться на эффективности и безопасности АКТ. Несмотря на предсказуемый фармакологический профиль дабигатрана и возможность его применения в терапевтических дозах, полиморфизмы *CES1* способны влиять на его фармакокинетические и фармакодинамические параметры. Носительство полиморфного аллеля rs2244613 (1168-33A>C) ассоциировано со снижением метаболической активности фермента, вследствие чего дабигатрана этексилат медленнее превращается в свою активную форму — дабигатран, что может вести к снижению концентрации препарата в крови и антикоагуляции [19].

На сегодняшний день наиболее известным и клинически значимым является автоматизированный алгоритм подбора дозы варфарина посредством WarfarinDosing.org с учётом полиморфных вариантов генов *CYP2C9* и *VKORC1*, замедляющих метаболизм препаратов [20]. При использовании терапевтической дозировки у пациентов возрастает риск возникновения кровотечений, но с учетом генетической информации дозу уменьшают, что приводит к достижению эффективного и безопасного антикоагуляционного эффекта.

Внедрение подходов с использованием фармакогенетического тестирования (ФГТ) в практику представляется перспективным

направлением фармакологии и медицины. Определение генетических маркеров, которые влияют на индивидуальную чувствительность пациента к АКП, может выступать в качестве базисной основы для разработки персонализированных алгоритмов терапии, ориентированных на увеличение эффективности и безопасности лечения.

ЦЕЛЬ. Провести оценку частоты встречаемости клинически значимых полиморфизмов генов *CYP2C9* (rs1799853), *VKORC1* (rs9912121) и *CES1* (rs2244613) у пациентов с COVID-19, получавших стационарное лечение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование.

Этическая экспертиза

Исследование выполнено в рамках консорциума между ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России и ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «Этногенетические и молекулярно-биологические основы осложнений после перенесённой новой коронавирусной инфекции COVID-19», одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, протокол № 3 от 30 декабря 2021 года.

Продолжительность исследования

Набор пациентов проводился с декабря 2022 года по август 2023 года.

Условия проведения

Исследование проведено на базе многофункционального медицинского центра г. Астрахани – филиала ГБУЗ АО «ГКБ № 3 им. С.М. Кирова», где пациенты получали стационарное лечение по поводу подтверждённого диагноза — коронавирусная инфекция COVID-19.

Критерии соответствия

Критерии включения: подтверждённый диагноз коронавирусной инфекции COVID-19, среднетяжёлая или тяжёлая форма течения заболевания, наличие добровольного информированного согласия, возраст от 18 лет, постоянное проживание в Астраханском регионе, проведение АКТ в рамках стационарного лечения.

Критерии не включения: отказ пациента подписывать информированное добровольное согласие на участие в исследовании, наличие абсолютных противопоказаний к назначению АКТ, не подтверждённый диагноз COVID-19, кровотечение на момент включения, возраст младше 18 лет; неполный объём лабораторных

показателей, используемых в анализе (данные коагулограммы, биохимического и клинического анализов крови), повторные записи одного и того же пациента (дублирующиеся случаи), выявленные при повторном анализе базы данных. В выборку вошли пациенты как с сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы, так и без нее. В соответствии с временны методическими рекомендациями АКТ назначалась всем без исключения пациентам со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19, поскольку имела место ковид-ассоциированная коагулопатия и этиопатогенетическое повреждение сосудистого эндотелия [21, 22].

Методология исследования

Для фармакогенетического анализа осуществлялся забор венозной крови в объёме 3 мл в вакуумные пробирки с ЭДТА. Образцы хранились в соответствии с требованиями нормативной документации при температуре –20°C в вертикальном положении на штативах. Выделение ДНК проводилось с использованием набора реагентов «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» (ООО «ДНК-Технология», г. Москва). Идентификацию полиморфных вариантов генов *CYP2C9*, *VKORC1* и *CES1* выполняли методом ПЦР с использованием диагностических наборов «Arg144Cys гена *CYP2C9* (rs1799853)» (ООО «НПФ Синтол», Россия), «G1639A (G3673A) гена *VKORC1* (rs9923231)» (ООО «НПФ Синтол», Россия) и «ГенТест *CES1* C(-33)A (rs2244613)» (ООО «НМТ», Россия) согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка

Статистический анализ результатов проводили с использованием программы StatTech v. 4.12.5 (ООО «Статтех», Россия). Соответствие распределения аллелей и генотипов равновесию Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат). Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Категориальные переменные представлены в виде n (%) с 95% доверительным интервалом, количественные — в виде $M \pm SD$. Критический уровень значимости принят равным $p > 0,05$. Дополнительно проведено сопоставление полученных частот полиморфизмов с данными отечественных и зарубежных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая выборка включала 90 пациентов с лабораторно подтверждённым диагнозом — коронавирусная инфекция COVID-19, протекавшей в среднетяжёлой и тяжелой формах. С целью профилактики тромбозомболических осложнений всем участникам назначена АКТ.

Распределение пациентов по полу характеризовалось преобладанием женщин — 49 человек (54,4%), в то время как количество мужчин составило 41 (45,6%). Возраст пациентов варьировал от 24 до 70 лет, среднее значение составило $62,81 \pm 11,19$ лет (табл. 1).

Среднетяжёлая форма COVID-19 диагностирована у 78 (86,7%) пациентов, тяжёлая — у 12 (13,3%). Средняя продолжительность госпитализации составила $12,06 \pm 4,99$ сут. Средний уровень сатурации кислорода при поступлении составил $93,23 \pm 2,12\%$.

Анализ лабораторных показателей выявил выраженные признаки системного воспаления и активации коагуляционного звена гемостаза. Средний уровень D-димера составил $0,82 \pm 3,28$ мкг/мл (при норме $< 0,5$ мкг/мл), С-реактивного белка — $74,12 \pm 8,67$ мг/л (при норме $< 5,0$ мг/л), значения МНО достигали верхних границ нормы — $1,16 \pm 0,68$, в то время как среднее количество тромбоцитов находилось в пределах референсных значений — $237,43 \pm 155,10 \times 10^9/\text{л}$.

Все пациенты (100%) получали АКТ в терапевтических дозах. Во всех случаях применялся гепарин (100%), дополнительно 13 пациентам (14,4%) назначался апиксабан, а 7 пациентам (7,8%) — ривароксабан. Терапия НОАК рекомендована всем без исключения (100%) пациентам после выписки из стационара в течение 3 мес.

Исследование частоты распространённости полиморфизмов генов *CYP2C9*, *VKORC1* и *CES1* показало высокую частоту их носительства среди жителей Астраханского региона. Оценка распределения аллелей и генотипов показала соответствие ожидаемым значениям согласно равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о генетической однородности исследуемой выборки и подтверждают достоверность проведённого анализа. Данные о распространённости полиморфизмов генов *CYP2C9*, *VKORC1* и *CES1* пациентов Астраханского региона представлены в таблице 2.

Полиморфные варианты гена *VKORC1* встречаются у 66,7% пациентов (ДИ 95%: [56,96–76,44], $p > 0,05$), гена *CES1* — у 61,1% (ДИ 95%: [51,03–71,17], $p > 0,05$). Полиморфизм гена *CYP2C9* встречается реже — у 26,7% (ДИ 95%: [17,56–35,84], $p > 0,05$).

Для гена *CES1* (rs2244613) анализ распределения генотипов показал высокую распространённость генотипов СС и АС (61,1%), ассоциированных с выраженным снижением метаболической активности фермента, что может привести к недостижению терапевтической концентрации дабигатрана в плазме и сопровождаться повышенным риском развития тромботических событий [19, 23, 24].

При анализе распределения генотипов гена *CYP2C9* (rs1799853) выявлено, что наиболее частым является генотип СС, характеризующийся неизменной скоростью метаболических реакций. Однако генотипы СТ и ТТ встречались у 26,7% пациентов, что может указывать на неэффективность АКТ у каждого третьего пациента. Наличие генотипов СТ и ТТ демонстрируют снижение активности фермента *CYP2C9*, отвечающего за метаболизм варфарина. Присутствие аллели Т сопровождается снижением клиренса препарата, увеличением МНО при терапевтических дозах и увеличением риска геморрагий [25, 26].

Для гена *VKORC1* установлено, что 60 (66,7%) пациентов имели генотипы АА и GG, ассоциированные с замедленной экспрессией фермента и высокой чувствительностью к варфарину, что при стандартной дозе может привести к крупным геморрагиям.

Анализ этих клинически значимых полиморфизмов генов показал, что в исследуемой выборке присутствует высокая доля носителей генотипов, влияющих на фармакокинетические и фармакодинамические свойства АКП. Такое распределение отражает вариабельность метаболизма и чувствительности к данной группе препаратов. Терапевтические дозы могут оказаться неадекватными для таких пациентов, что может привести к серьёзным побочным эффектам.

Дополнительно проведена оценка частоты встречаемости комбинаций полиморфизмов указанных генов. В выборке присутствовали пациенты с полиморфизмами как по одному из генов, так и в комбинациях по двум из них или сразу по трём.

Практически каждый второй пациент из группы наблюдения (48,9%) имеет комбинацию полиморфизмов, а значит, имеет атипичный ответ на терапию, что делает применение стандартных доз неэффективным и небезопасным. Обнаруженная высокая доля пациентов с несколькими генетическими предикторами изменённого метаболизма препаратов указывает на значимость проведения фармакогенетического тестирования в персонализированном подборе АКП.

Для оценки полученных данных в контексте мировых закономерностей проведён сравнительный анализ частоты полиморфизмов генов *CYP2C9*, *CES1* и *VKORC1* с данными международных исследований. Установлено, что частоты полиморфизмов *CES1* в мировых популяциях значительно варьируют: среди афроамериканцев она составляет 75,5%, латиноамериканцев — 77%, восточных азиатов — 40,4%, европейцев — 81,6%, южных азиатов — 59,2%.

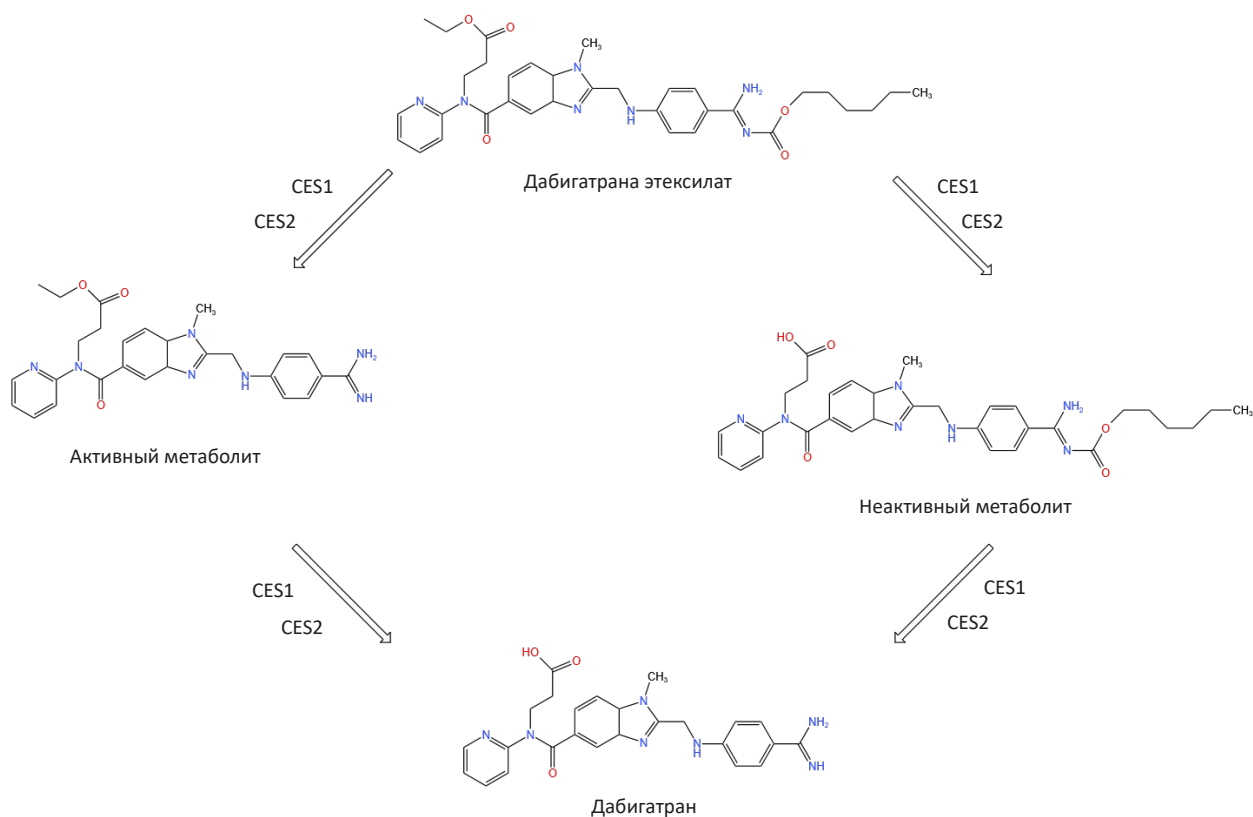


Рисунок 1 — Метаболизм дабигатрана этексилата под воздействием ферментов CES1 и CES2.

Таблица 1 — Клинико-демографические данные пациентов

Показатель	Значение
Общее число пациентов, <i>n</i>	90
Женщины, <i>n</i> (%)	49 (54,4%)
Мужчины, <i>n</i> (%)	41 (45,6%)
Возраст, <i>M</i> ± <i>SD</i> , лет	62,81±11,19
Среднетяжёлая форма COVID-19, <i>n</i> (%)	78 (86,7%)
Тяжёлая форма COVID-19, <i>n</i> (%)	12 (13,3%)
Длительность госпитализации, <i>M</i> ± <i>SD</i> , сут	12,06±4,99
Сатурация O ₂ при поступлении в стационар, <i>M</i> ± <i>SD</i> , %	93,23±2,12
D-димер, <i>M</i> ± <i>SD</i> , мкг/мл	0,82±3,28
МНО, <i>M</i> ± <i>SD</i>	1,16±0,68
C-реактивный белок, <i>M</i> ± <i>SD</i> , мг/л	74,12±8,67
Тромбоциты, <i>M</i> ± <i>SD</i> , ×10 ⁹ /л	237,43±155,10
Назначение антикоагулянтов, <i>M</i> ± <i>SD</i> , <i>n</i> (%):	90 (100%)
гепарин	90 (100%)
НОАК стационарно	20 (22,2%)
НОАК амбулаторно после выписки	90 (100%)
Летальный исход, <i>n</i> (%)	6 (6,7%)

Примечание: МНО — международное нормализованное отношение; НОАК — новые пероральные антикоагулянты.

Таблица 2 — Результаты оценки частоты встречаемости у пациентов носительства полиморфных аллелей генов *CES1*, *CYP2C9* и *VKORC1*, рассчитанных по равновесию Харди–Вайнберга

Генотипы	Количество пациентов, <i>n</i> (%)	Доверительный интервал	χ^2	<i>p</i>
<i>CES1</i> (rs2244613)				
CC	18 (20,0%)	[11,74–28,26]	0,97	0,32
AC	37 (41,1%)	[30,93–51,27]		
AA	35 (38,9%)	[28,83–48,97]		
<i>CES1</i> (rs2244613), аллели				
C	73 (40,6%)			
A	107 (59,4%)			
<i>CYP2C9</i> (rs2244613)				
TT	1 (1,1%)	[-1,05–3,25]	0,25	0,61
CT	23 (25,6%)	[16,58–34,62]		
CC	66 (73,3%)	[64,16–82,44]		
<i>CYP2C9</i> (rs1799853), аллели				
T	25 (13,9%)			
C	155 (86,1%)			
<i>VKORC1</i> (rs9923231)				
AA	27 (30,0%)	[20,53–39,47]	3,24	0,07
GA	33 (36,7%)	[26,74–46,66]		
GG	30 (33,3%)	[23,56–43,04]		
<i>VKORC1</i> (rs9923231), аллели				
A	87 (48,3%)			
G	93 (51,7%)			

Таблица 3 — Оценка частоты встречаемости комбинаций полиморфизмов генов *CES1*, *CYP2C9* и *VKORC1* у пациентов, жителей Астраханского региона

Ген	Количество, %	Всего, %
Один полиморфизм		
<i>CES1</i>	18 (20,0%)	40 (44,4%)
<i>CYP2C9</i>	2 (2,2%)	
<i>VKORC1</i>	20 (22,2%)	
Комбинации полиморфизмов двух генов		
<i>CES1</i> + <i>VKORC1</i>	21 (23,4%)	33 (36,7%)
<i>CYP2C9</i> + <i>VKORC1</i>	8 (8,9%)	
<i>CES1</i> + <i>CYP2C9</i>	4 (4,4%)	
Комбинации полиморфизмов трех генов		
<i>CES1</i> + <i>CYP2C9</i> + <i>VKORC1</i>	11 (12,2%)	11 (12,2%)

Частота встречаемости вариантов гена *VKORC1* также варьирует в зависимости от популяции: 10% среди афро-американцев, 39% — латиноамериканцы, до 89% в восточно-азиатских популяциях, 38% у европейцев и около 18% у южных азиатов. Полиморфизм гена *CYP2C9* отличается более низкой и неоднородной распространённостью: афро-американцы — 2,2%, латино-американцы — 8,5%, у восточных азиатов 0,07%, 12,8% — европейцы и 4,6% — южные азиаты [27].

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные о частоте распространённости полиморфизмов ключевых

генов метаболизма АКП — *CYP2C9*, *CES1* и *VKORC1* — среди пациентов — жителей Астраханского региона отличаются от результатов частот изучаемых генотипов других популяционных групп Российской Федерации.

В европейской части Российской Федерации распространённость полиморфных вариантов гена *CYP2C9* характеризуется относительно однородным распределением. В Воронежской области частота минорного аллеля *CYP2C9**2 составляет 10,5%, а аллеля *CYP2C9**3 достигает 6,7% [28]. Сопоставимые показатели зарегистрированы в Москве, где частота аллеля *CYP2C9**2 составляет 9,7%, а *CYP2C9**3 — 5,2%. Наиболее высокая частота аллеля *CYP2C9**2 среди исследованных регионов европейской части

страны отмечена в Ставропольском крае и достигает 12%, тогда как распространённость аллеля *CYP2C9*3* составляет около 6% [29]. В Санкт-Петербурге выявлены аналогичные значения — частота аллеля *CYP2C9*2* составляет 11,11%, а *CYP2C9*3* — 6,32% [30].

В восточных регионах Российской Федерации наблюдается изменение структуры распределения полиморфных вариантов гена *CYP2C9*. В Иркутской области частота аллеля *CYP2C9*2* снижается до 6,1%, тогда как частота *CYP2C9*3*, напротив, увеличивается до 9,5%, что является одним из наиболее высоких показателей среди исследованных регионов [29]. В Республике Бурятия выявлено наиболее низкое распространение обоих минорных аллелей: частота *CYP2C9*2* составляет 2,3%, а *CYP2C9*3* — 1,7% [31]. В Хабаровском крае частота аллеля *CYP2C9*3* сохраняется на уровне 5,7% [32].

Анализ регионального распределения полиморфизмов гена *CYP2C9* свидетельствует о наличии выраженной географической вариабельности. При этом результаты, полученные в Астраханском регионе, показывают наиболее высокую частоту встречаемости полиморфизмов гена *CYP2C9*, где данный показатель достигает 26,7%, что превышает соответствующие значения, полученные в других регионах Российской Федерации, что, по-видимому, можно, объяснить мультиэтническим составом Астраханского региона.

Распространённость полиморфизма rs2244613 гена *CES1* в популяциях Российской Федерации характеризуется преимущественно этническими различиями при относительной стабильности показателей среди русских популяций различных регионов.

У русских жителей различных территорий частота минорной аллеля *C* гена *CES1* демонстрирует близкие значения: в Москве она составляет 28,4%, а в Иркутской области — 28,3%, что указывает на отсутствие выраженных региональных различий внутри европейской части России и Сибири [33, 34].

В популяциях Республики Дагестан отмечаются более высокие значения данного показателя. У аварцев частота аллеля *C* составляет 38,3%, у даргинцев — 40,0%, тогда как у лакцев — 29,3%, что сопоставимо с уровнем русских популяций [34].

Для полиморфизма rs9923231 гена *VKORC1* в популяциях Российской Федерации выявлены выраженные региональные различия с увеличением частоты минорного аллеля *A* в восточной части России.

В европейской части России показатели остаются относительно стабильными, так в Москве частота аллеля *A* составляет 38,1% [26]. Среди чувашей частота аллеля *A* гена *VKORC1* (–1639G>A) составила 48,60% [35].

Наиболее высокие значения зарегистрированы среди коренных народов Восточной и Западной Сибири. В Республике Бурятия частота аллеля *A* составляет 85,3%, в Республике Саха (Якутия) достигает 83,1%, среди селькупов — 71,8%, а среди ненцев — 61,0% [26].

Высокая частота встречаемости клинически значимых полиморфизмов, выявленная в Астраханском регионе в совокупности с результатами международных исследований, создает предпосылки для обсуждения возможности разработки и внедрения регионально адаптированного протокола проведения ФГТ перед назначением АКТ в каждом субъекте Российской Федерации.

Ограничения исследования

Настоящее исследование, несмотря на репрезентативность данных и выявленные тенденции, имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. Исследование имеет относительно небольшой объём выборки ($n=90$), а также не проводилось распределение пациентов по этническим признакам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование позволило выявить высокую распространённость полиморфизмов генов *VKORC1*, *CES1* и *CYP2C9*, ассоциированных с изменённой чувствительностью к АКТ, среди пациентов, проживающих в Астраханском регионе. Частоты выявленных аллельных вариантов оказались сопоставимы с данными, полученными в других субъектах Российской Федерации. У значительной доли пациентов обнаружены не только одиночные, но и сочетанные полиморфизмы, включая комбинации по двум и трём генам одновременно, что указывает на потенциально высокую вариабельность фармакокинетического профиля АКП в данной популяции.

Доминирование сочетанных генетических вариантов свидетельствует о повышенном риске развития геморрагических осложнений при использовании стандартных доз АКП, особенно у пациентов с носительством нескольких чувствительных аллелей. Совокупность полученных данных подчёркивает необходимость внедрения персонализированных подходов к подбору дозировок АКТ и применения фармакогенетического тестирования перед началом лечения. Такой подход позволит повысить безопасность и эффективность терапии, минимизировать риск нежелательных реакций и улучшить клинические исходы у пациентов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Романова А.Н. — работа с данными, написание черновика рукописи; Кантемирова Б.И. — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи; Комарова О.В., Тимофеева Н.В. — работа с данными, визуализация. 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. Khan F., Tritschler T., Kahn S.R., Rodger M.A. Venous thromboembolism // *Lancet*. — 2021. — Vol. 398, No. 10294. — P. 64–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32658-1
2. Yang X., Huang J., Huang Z., Xue Y., Deng H., Cao X. Screening for Atrial Fibrillation in Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Rev Cardiovasc Med*. — 2025. — Vol. 26, No. 7. — P. 36262. DOI: 10.31083/RCM36262
3. Неъматзода О., Гаилов А.Д., Калмыков Е.Л., Баратов А.К. COVID-19-ассоциированный артериальный тромбоз // *Вестник Авиценны*. — 2021. — Т. 23, № 1. — С. 85–94. DOI: 10.25005/2074-0581-2021-23-1-85-94. EDN: APPDJJ
4. Порембская О.Я., Кравчук В.Н., Гальченко М.И., Деев Р.В., Чесноков М.Ш., Аванесян А.В., Лобастов К.В., Цаплин С.Н., Лаберко Л.А., Ермаков В.С., Пашовкина О.В., Счастливцев И.В., Сайганов С.А. Тромбоз сосудистого русла легких при COVID-19: клиничко-морфологические параллели // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2022. — Т. 18, № 4. — С. 376–384. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-08-01. EDN: HTTTBO
5. Лебедева А.А., Куликов А.Н., Ковальчук Ю.П., Кадинская М.И., Гинзбург А.М., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и тромботические события у больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. — 2021. — Т. 28, № 4. — С. 38–47. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-38-47. EDN: MZGODP
6. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Сабирова А.И. Прогностическое значение D-димера в развитии тромбоэмболических осложнений при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *The Scientific Heritage*. — 2021. — № 60–2(60). — С. 38–46. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-38-46. EDN: CYFZAD
7. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Шкода А.С., Акиншина С.В., Макацария Н.А., Цибизова В.И., Гри Ж.К., Элалами И., Ай Ц., Грандоне Э. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19 // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2021. — Т. 15, № 5. — С. 499–514. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247. EDN: TMZVTW
8. Fitzmaurice D.A., Blann A.D., Lip G.Y.H. Bleeding risks of antithrombotic therapy // *BMJ*. — 2002. — Vol. 325, No. 7368. — P. 828–831. DOI: 10.1136/bmj.325.7368.828
9. Романова А.Н., Кантемирова Б.И., Комарова О.В. Полиморфизм генов: эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии // *Прикаспийский вестник медицины и фармации*. — 2025. — Т. 6, № 1. — С. 6–18. DOI: 10.17021/2712-8164-2025-1-6-18. EDN: SPEEDL
10. Cross B., Turner R.M., Zhang J.E., Munir P. Being precise with anticoagulation to reduce adverse drug reactions: are we there yet? // *Pharmacogenomics J*. — 2024. — Vol. 24, No. 2. — P. 7. DOI: 10.1038/s41397-024-00329-y
11. Сычев Д.А., Черняева М.С., Остроумова О.Д. Генетические факторы риска развития нежелательных лекарственных реакций // *Безопасность и риск фармакотерапии*. — 2022. — Т. 10, № 1. — С. 48–64. DOI: 10.30895/2312-7821-2022-10-1-48-64. EDN: AOKDTZ
12. Shi K., Deng J. Comparative performance of pharmacogenetics-based warfarin dosing algorithms in Chinese population: use of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model to explore dosing regimen through clinical trial simulation // *Pharmacogenet Genomics*. — 2024. — Vol. 34, No. 9. — P. 275–284. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000545
13. Гиляревский С.Р., Вереина Н.К., Голшмид М.В. Современные возможности использования лабораторных методов контроля эффективности и безопасности применения прямых пероральных антикоагулянтов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2023. — Т. 19, № 3. — С. 290–297. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2922. EDN: GUEZKX
14. Новикова Т.Н. Минимизация риска кровотечений при назначении прямых пероральных антикоагулянтов // *Атеротромбоз*. — 2021. — № 1. — С. 106–126. DOI: 10.21518/2307-1109-2021-11-1-106-126. EDN: AOSWXN
15. Sridharan K., Al Banna R., Malalla Z., Aysha H, Mai S., Ghufuran J., Sameer O. Influence of CYP2C9, VKORC1, and CYP4F2 polymorphisms on the pharmacodynamic parameters of warfarin: a cross-sectional study // *Pharmacol Rep*. — 2021. — Vol. 73, No. 5. — P. 1405–1417. DOI: 10.1007/s43440-021-00256-w
16. Георгиева К.С., Павлова С.И., Богданова С.М. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности ответа на терапию варфарином на примере развития чрезмерной гипокоагуляции у пациентки чувашской популяции с протезированным клапаном сердца // *Acta Medica Eurasica*. — 2022. — № 4. — С. 97–102. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-97-102. EDN: DENFCY
17. Zhang S. Zhao M., Zhong S., Niu J., Zhou L., Zhu B., Su H., Cao W., Xing Q., Yan H., Han X., Fu Q., Li Q., Chen L., Yang F., Zhang N., Wu H., He L., Qin S. Association between CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphisms and efficacy and safety of warfarin in Chinese patients // *Pharmacogenetics and Genomics*. — 2024. — Vol. 34, No. 4. — P. 105–116. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000526
18. Савинова А.В., Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Насырова Р.Ф. Перспективные направления исследования фармакогенетики дабигатрана этексилата // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. — 2020. — № 1. — С. 35–41. DOI: 10.37489/2588-0527-2020-1-35-41. EDN: FMWJLD
19. Li H., Zhang Z., Weng H., Qiu Y., Zubiaur P., Zhang Y., Fan G.,

- Yang P., Vuorinen A.-L., Zuo X., Zhai Z., Wang C. Association between CES1 rs2244613 and the pharmacokinetics and safety of dabigatran: Meta-analysis and quantitative trait loci analysis // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 959916. DOI: 10.3389/fcvm.2022.959916
20. Asimwe I.G., Zhang E.J., Osanlou R., Jorgensen A.L., Pirmohamed M. Warfarin dosing algorithms: A systematic review // *Br J Clin Pharmacol.* – 2021. – Vol. 87, No. 4. – P. 1717–1729. DOI: 10.1111/bcp.14608
 21. Conway E.M., Mackman N., Warren R.Q., Wolberg A.S., Mosnier L.O., Campbell R.A., Gralinski L.E., Rondina M.T., van de Veerdonk F.L., Hoffmeister K.M., Griffin J.H., Nugent D., Moon K., Morrissey J.H. Understanding COVID-19-associated coagulopathy // *Nat Rev Immunol.* – 2022. – Vol. 22, No. 10. – P. 639–649. DOI: 10.1038/s41577-022-00762-9
 22. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Цибилова В.И., Шкода А.С., Грандоне Э., Элалами И., Риццо Д., Грис Ж.К.Р., Шульман С., Бреннер Б. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2020. – Т. 75, № 4. – С. 306–317. DOI: 10.15690/vramn1368. EDN: CFPGLT
 23. Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Бочков П.О., Сычев И.Н., Сычев Д.А. Влияние носительства минорной аллели rs2244613 гена CES1 на профиль безопасности дабигатрана этексилата: мета-анализ // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2020. – Т. 16, № 5. – С. 699–705. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-10-09. EDN: UOKHYW
 24. Sychev D., Skripka A., Ryzhikova K., Bochkov P., Shevchenko R., Krupenin P., Ivashchenko D., Kogay V., Listratov A., Krainyaya A., Gurinovich O., Sokolova A., Napalkov D., Fomin V. Effect of CES1 and ABCB1 genotypes on the pharmacokinetics and clinical outcomes of dabigatran etexilate in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease // *Drug Metab Pers Ther.* – 2020. – Vol. 35, No. 1. – P. /j/dmdi.2020.35.issue-1/dmpt-2019-0029/dmpt-2019-0029.xml. DOI: 10.1515/dmpt-2019-0029
 25. Biswas M., Murad M.A., Ershadian M., Kali M.S.K., Shin Sim M., Ibrahim B., Sukasem C. Prevalence of risk phenotypes associated with CYP2C9*2, *3, and VKORC1 c.-1639G>A genetic polymorphisms in world populations: implications in clinical practice // *Front Pharmacol.* – 2025. – Vol. 16. – P. 1597379. DOI: 10.3389/fphar.2025.1597379
 26. Johnson M., Richard C., Bogdan R., Kidd R. Warfarin Dosing in a Patient with CYP2C9(*)3(*)3 and VKORC1-1639 AA Genotypes // *Case Rep Genet.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 413743. DOI: 10.1155/2014/413743
 27. Whirl-Carrillo M., Huddart R., Gong L., Sangkuhl K., Thorn C.F., Whaley R., Klein T.E. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine // *Clin Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 110, No. 3. – P. 563–572. DOI: 10.1002/cpt.2350
 28. Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Беляева Е.В., Ершова О.А., Сапраева Д.С., Колесников С.И. Полиморфизм генов CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 в популяции бурят // *Генетика.* – 2020. – Т. 56, № 12. – С. 1427–1434. DOI: 10.31857/S0016675820120127. EDN: PLXTNE
 29. Баирова Т.А., Новикова Е.А., Белялов Ф.И., Щедреева Е.А., Иевлева К.Д., Калюжная О.В., Ершова О.А., Пустозеров В.Г., Ковалева О.А., Распутина И.В., Носкова И.А., Батогова Т.В., Кузнецова О.В., Богослова О.Ю., Колесников С.И. Распространённость полиморфизмов генов цитохромов P450 – метаболитов варфарина – в Восточной Сибири // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* – 2018. – Т. 3, № 5. – С. 39–48. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.5.6. EDN: YMWRT
 30. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е., Кадинская М.И., Вавилова Т.В., Пчелина С.Н., Шварц Е.И. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином // *Российский кардиологический журнал.* – 2004. – Т. 9, № 6. – С. 47–50. EDN: ISVSN
 31. Makeeva O., Stepanov V., Puzyrev V., Goldstein D.B., Grossman I. Global pharmacogenetics: genetic substructure of Eurasian populations and its effect on variants of drug-metabolizing enzymes // *Pharmacogenomics.* – 2008. – Vol. 9, No. 7. – P. 847–868. DOI: 10.2217/14622416.9.7.847
 32. Шуев Г.Н., Сычёв Д.А., Сулейманов С.Ш., Рыжикова К.А., Мирзаев К.Б., Гришина Е.А., Сналина Н.А., Созаева Ж.А., Ильина Е.С., Грабуздов А.М., Мацнева И.А. Сравнение частоты полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 в этнических группах нанайцев и русских // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* – 2016. – № 2. – С. 12–18. EDN: YHTQNF
 33. Мирзаев К.Б., Осипова Д.В., Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., Абдуллаев Ш.П., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Влияние полиморфизма гена CES1 на антиагрегантный эффект блокатора P2Y12 рецепторов клопидогрела // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2018. – Т. 27, № 5. – С. 96–100. EDN: YUTAXB
 34. Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Маммаев С.Н., Гафуров Д.М., Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., Рыжикова К.А., Шуев Г.Н., Гришина Е.А., Созаева Ж.А., Сычев Д.А. Распространённость полиморфного маркера rs2244613 гена карбоксилэстеразы 1 типа (CES1), ассоциированного с низким риском кровотечений при применении дабигатрана, у русских и в трех этнических группах Республики Дагестан // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2018. – Т. 27, № 4. – С. 87–90. EDN: VACFNV
 35. Георгиева К.С., Павлова С.И. Полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1 и их ассоциация с кальцинозом клапанов сердца у пациентов-чувшей с хронической ревматической болезнью сердца // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* – 2025. – № 1. – С. 17–23. DOI: 10.37489/2588-0527-2025-1-17-23. EDN: BXYGEA

АВТОРЫ

Романова Александра Николаевна — аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6564-3408. E-mail: alex973005@mail.ru

Кантемирова Бэла Исмаиловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3278-2556. E-mail: belakantemirova@rambler.ru

Комарова Ольга Владимировна — аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7011-0932. E-mail: olha437@yandex.ru

Тимофеева Наталия Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России. ORCID ID: 0009-0002-0241-2327. E-mail: Natalitimofeeva@bk.ru

УДК 615.03:615.72



Сравнительный анализ биоэквивалентности, безопасности и переносимости семаглутида (таблетки): результаты открытого рандомизированного перекрестного сравнительного исследования

А.С. Аметов¹, Л.А. Балыкова², К.Я. Заславская², И.Е. Шохин³, Т.Г. Бодрова⁴, Л.А. Зорина⁵, В.С. Щербакова⁶, Д.В. Куркин^{4,7}, К.Н. Корянова^{1,8}, Е.С. Мищенко⁸, М.Л. Максимов¹, А.В. Матвеев¹, Л.И. Щербакова⁸, И.Н. Дьякова⁸, Е.Д. Козлов², Д.Н. Андреев⁴, Ю.Г. Казаишвили⁶, С.М. Носков^{9,10}, П.А. Белый⁴

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

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

³ Общество с ограниченной ответственностью «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА»), Россия, 117638, г. Москва, Симферопольский бульвар, д.8

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

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д.28

⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д.4

⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д.1

⁸ 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

⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д.5

¹⁰ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 3», Россия, 150007, г. Ярославль, ул. Маяковского, д.61

E-mail: Victoria_kaptar@mail.ru

Получена 26.12.2025

После рецензирования 18.05.2026

Принята к печати 30.06.2026

Для цитирования: А.С. Аметов, Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская, И.Е. Шохин, Т.Г. Бодрова, Л.А. Зорина, В.С. Щербакова, Д.В. Куркин, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, М.Л. Максимов, А.В. Матвеев, Л.И. Щербакова, И.Н. Дьякова, Е.Д. Козлов, Д.Н. Андреев, Ю.Г. Казаишвили, С.М. Носков, П.А. Белый. Сравнительный анализ биоэквивалентности, безопасности и переносимости семаглутида (таблетки): результаты открытого рандомизированного перекрестного сравнительного исследования. *Фармация и фармакология*. 2026;14(4):387-409. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-387-409

© А.С. Аметов, Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская, И.Е. Шохин, Т.Г. Бодрова, Л.А. Зорина, В.С. Щербакова, Д.В. Куркин, К.Н. Корянова, Е.С. Мищенко, М.Л. Максимов, А.В. Матвеев, Л.И. Щербакова, И.Н. Дьякова, Е.Д. Козлов, Д.Н. Андреев, Ю.Г. Казаишвили, С.М. Носков, П.А. Белый, 2026

For citation: A.S. Ametov, L.A. Balykova, K.Ya. Zaslavskaya, I.E. Shokhin, T.G. Bodrova, L.A. Zorina, V.S. Shcherbakova, D.V. Kurkin, K.N. Koryanova, E.S. Mishchenko, M.L. Maksimov, A.V. Matveev, L.I. Shcherbakova, I.N. Dyakova, E.D. Kozlov, D.N. Andreev, Yu.G. Kazaiishvili, S.M. Noskov, P.A. Bely. Comparative analysis of bioequivalence, safety, and tolerability of semaglutide (tablets): results of an open-label randomized crossover comparative study. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(4):387-409. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-387-409

Цель. Провести сравнительную оценку физико-химических свойств, биологической активности, биоэквивалентности и безопасности, включая переносимость и иммуногенность, лекарственного препарата Семальтара (семаглутид, таблетки 3 и 14 мг (АО «Биохимик», Россия) и препарата Ребелсас® (семаглутид, таблетки в дозировках 3 и 14 мг (Ново Нордиск А/С, Дания) при применении здоровыми добровольцами.

Материалы и методы. Для оценки биоэквивалентности исследуемого препарата Семальтара® (семаглутид, таблетки 3 и 14 мг (АО «Биохимик», Россия) с химически синтезированным активным веществом оригинальному (референтному) препарату Ребелсас® (семаглутид, таблетки в дозировках 3 и 14 мг (Ново Нордиск А/С, Дания) проведено открытое рандомизированное перекрестное сравнительное исследование ($n=110$). Пациенты путём рандомизации распределены на 4 группы: 1 группа ($n=25$) — пациенты получали исследуемый препарат Семальтара® и препарат сравнения Ребелсас® ежедневно 1 раз в сут в дозе 3 мг (1 таблетка) в течение 28 дней; 2 группа ($n=25$) — препарат сравнения Ребелсас® и исследуемый препарат Семальтара® ежедневно 1 раз в день в дозе 3 мг (1 таблетка) в течение 28 дней; 3 группа ($n=30$) — исследуемый препарат Семальтара® и препарат сравнения Ребелсас® ежедневно 1 раз в сут в дозе 14 мг (1 таблетка) в течение 28 дней; 4 группа ($n=30$) — препарат сравнения Ребелсас и исследуемый препарат Семальтара® ежедневно 1 раз в день в дозе 14 мг (1 таблетка) в течение 28 дней. Концентрацию семаглутида определяли в образцах сыворотки крови с помощью предварительно валидированного метода иммуноферментного анализа (ИФА). Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов делали по оценке 90% доверительных интервалов для отношений средних геометрических значений параметров C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ семаглутида в исходных единицах измерения.

Результаты. Результаты клинического исследования продемонстрировали биоэквивалентность исследуемого препарата и препарата сравнения. Фармакокинетические параметры препаратов были сопоставимы между собой: По результатам статистического анализа полученные 90% доверительные интервалы для отношения значений C_{max} , ss и $AUC_{(0-t)ss}$ семаглутида 3 мг составили 96,57–120,94% и 94,37–120,06%, соответственно. Для в дозировки 14 мг 90% доверительные интервалы для отношения значений C_{max} , ss и $AUC_{(0-t)ss}$ семаглутида составили 91,79–109,68% и 91,47–112,80%, соответственно. Переносимость препаратов у добровольцев отмечена как хорошая. В течение всего исследования не зарегистрировано ни одного серьёзного нежелательного явления. Таким образом, исследуемый препарат Семальтара®, таблетки и препарат сравнения Ребелсас®, таблетки, имеют сходный профиль безопасности, включая переносимость как в дозировке 3 мг, так и в дозировке 14 мг.

Заключение. В ходе проведённого исследования показана биоэквивалентность и сходный профиль безопасности, а также переносимость российского препарата Семальтара® (семаглутид 3 и 14 мг, таблетки, ООО «Промомед», Россия) в сравнении с зарубежным препаратом Ребелсас® (семаглутид, таблетки в дозировках 3 и 14 мг (Ново Нордиск А/С, Дания).

Ключевые слова: глюкагоноподобный пептид-1; биоэквивалентность; фармакокинетика; семаглутид; сахарный диабет 2-го типа; физико-химические свойства; профиль безопасности; биологическая активность; таблетки

Список сокращений: СД 2 — сахарный диабет 2 типа; HbA1c — гликированный гемоглобин; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; ИМТ — индекс массы тела; АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭКГ — электрокардиография; НЯ — нежелательное явление; СНЯ — серьёзное нежелательное явление; ДИ — доверительный интервал.

Comparative analysis of bioequivalence, safety, and tolerability of semaglutide (tablets): results of an open-label randomized crossover comparative study

A.S. Ametov¹, L.A. Balykova², K.Ya. Zaslavskaya², I.E. Shokhin³, T.G. Bodrova⁴,
L.A. Zorina⁵, V.S. Shcherbakova⁶, D.V. Kurkin^{4,7}, K.N. Koryanova^{1,8}, E.S. Mishchenko⁸,
M.L. Maksimov¹, A.V. Matveev¹, L.I. Shcherbakova⁸, I.N. Dyakova⁸, E.D. Kozlov²,
D.N. Andreev⁴, Yu.G. Kazaishvili⁶, S.M. Noskov^{9,10}, P.A. Bely⁴

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

² National Research Ogarev Mordovia State University,
68, Bolshevistskaya Str., Saransk, Russia, 430005

³ Limited Liability Company "Center for Pharmaceutical Analytics",
8, Simferopolsky Blvd, Moscow, Russia, 117638

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

⁵ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies,
28 Orekhovy Blvd, Russia, Moscow, 115682

⁶ Tver State Medical University,
4 Sovetskaya Str., Tver, Russia, 170100

⁷ Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400066

⁸ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University,
11 Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

⁹ Yaroslavl State Medical University,
5 Revolutionary Str., Yaroslavl, Russia, 150000

¹⁰ Clinical Hospital No. 3,
61 Mayakovskogo Str., Yaroslavl, Russia, 150007

E-mail: Victoria_kaptar@mail.ru

Received 26 Dec 2025

After peer review 18 May 2026

Accepted 30 June 2026

The aim. To conduct a comparative evaluation of the physicochemical properties, biological activity, bioequivalence, and safety, including tolerability and immunogenicity, of the drug Semaltara® (semaglutide, tablets 3 and 14 mg (Biochemik, Russia) and the drug Rebelas® (semaglutide, tablets in dosages of 3 and 14 mg (Novo Nordisk A/S, Denmark) when administered to healthy volunteers.

Materials and Methods. To assess the bioequivalence of the investigational drug Semaltara® (semaglutide, tablets 3 and 14 mg (Biochemik, Russia) with a chemically synthesized active substance to the original (reference) drug Rebelas® (semaglutide, tablets in dosages of 3 and 14 mg (Novo Nordisk A/S, Denmark), an open-label randomized crossover comparative study ($n = 110$) was conducted. Patients were randomized into 4 groups: Group 1 ($n = 25$) — patients received the investigational drug Semaltara® and the comparator drug Rebelas® daily once a day at a dose of 3 mg (1 tablet) for 28 days; Group 2 ($n = 25$) — the comparator drug Rebelas® and the investigational drug Semaltara® daily once a day at a dose of 3 mg (1 tablet) for 28 days; Group 3 ($n = 30$) — the investigational drug Semaltara® and the comparator drug Rebelas® daily once a day at a dose of 14 mg (1 tablet) for 28 days; Group 4 ($n = 30$) — the comparator drug Rebelas® and the investigational drug Semaltara® daily once a day at a dose of 14 mg (1 tablet) for 28 days. The concentration of semaglutide was determined in serum samples using a pre-validated enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The conclusion on bioequivalence of the compared drugs was made based on the assessment of 90 % confidence intervals for the ratios of geometric mean values of C_{max} and $AUC_{(0-t)}$ parameters of semaglutide in the original units of measurement.

Results. The results of the clinical study demonstrated the bioequivalence of the investigational drug and the comparator drug. The pharmacokinetic parameters of the drugs were comparable: Based on statistical analysis, the obtained 90 % confidence intervals for the ratio of $C_{max,ss}$ and $AUC_{(0-t)ss}$ values of semaglutide 3 mg were 96.57–120.94 % and 94.37–120.06 %, respectively. For the 14 mg dosage, the 90 % confidence intervals for the ratio of $C_{max,ss}$ and $AUC_{(0-t)ss}$ values of semaglutide were 91.79–109.68 % and 91.47–112.80 %, respectively. The tolerability of the drugs in volunteers was noted as good. No serious adverse events were registered during the entire study. Thus, the investigational drug Semaltara®, tablets, and the comparator drug Rebelas®, tablets, have a similar safety profile, including tolerability, at both the 3 mg and 14 mg dosages.

Conclusion. The conducted study demonstrated the bioequivalence and similar safety profile, as well as tolerability of the Russian drug Semaltara® (semaglutide 3 and 14 mg, tablets, Promomed LLC, Russia) in comparison with the foreign drug Rebelas® (semaglutide, tablets in dosages of 3 and 14 mg (Novo Nordisk A/S, Denmark).

Keywords: glucagon-like peptide-1; bioequivalence; pharmacokinetics; semaglutide; type 2 diabetes mellitus; physicochemical properties; safety profile; biological activity; tablets

List of Abbreviations: T2DM — type 2 diabetes mellitus; HbA1c — glycated hemoglobin; GLP-1 — glucagon-like peptide-1; BMI — body mass index; BP — blood pressure; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; HR — heart rate; ECG — electrocardiography; AE — adverse event; SAE — serious adverse event; CI — confidence interval.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно последним данным NCD Risk Factor Collaboration (2022), число больных сахарным диабетом (СД) составило 828 млн., из которых более 95% страдают СД 2 типа [1]. Статистика показывает, что распространённость диабета будет продолжать расти, однако эта цифра, вероятно, выше из-за различных оценок текущей распространённости диабета [1–3]. СД 2 типа — это сложное, мультисистемное метаболическое расстройство, характеризующееся высоким уровнем глюкозы в крови в результате прогрессирующего дефекта секреции инсулина или резистентности тканей к

инсулину¹ [4]. СД 2 типа является распространённым и гетерогенным расстройством, характеризующимся различной степенью дисфункции бета-клеток и резистентностью к инсулину.

Существует сильная связь между ожирением и СД 2 типа, затрагивающая пути, регулируемые центральной нервной системой. Эти пути контролируют потребление пищи и расход энергии, интегрируя сигналы от периферических органов и окружающей среды [5]. Следует также отметить,

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th Edition. 2021. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://diabetesatlas.org/>

что СД 2 типа — это поражает не только пожилых людей; в последние годы отмечено двукратное или трехкратное увеличение заболеваемости СД 2 типа у молодых людей (<40 лет) [6].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида (ГПП-1) — это недавно одобренные лекарственные препараты для лечения диабета и ожирения. ГПП-1 оказывает физиологическое воздействие на различные органы. Как и инкретин, он усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, способствует неогенезу β -клеток, ингибирует апоптоз β -клеток и подавляет секрецию глюкагона α -клетками (показано в исследованиях на грызунах). Кроме того, ГПП-1 влияет на другие ткани и органы, включая желудок, — замедляет опорожнение, сердце, оказывая кардиопротекторное действие, а также жировую ткань и скелетные мышцы, улучшая усвоение глюкозы, и также действует центрально на нейроны гипоталамуса, вызывая чувство насыщения [7–9]. Терапия агонистами рецепторов ГПП-1 подавляет аппетит, что приводит к снижению веса, что в свою очередь оказывает широкое влияние на улучшение качества жизни пациентов и снижение риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений [10]. Для лечения СД 2 типа разрешены различные агонисты рецепторов ГПП-1, включая эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид и семаглутид. Для этих препаратов характерно подкожное введение, хотя также доступна пероральная форма семаглутида [10]. Научные исследования показали, что аналоги ГПП-1 улучшают гликемический контроль у пациентов с СД 2 типа и дополнительно способствуют снижению систолического артериального давления (АД). Препараты длительного действия этого класса связаны с более эффективным снижением уровня глюкозы и проявляют меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с их аналогами короткого действия [11–14].

Научные разработки последних лет позволили подробно изучить роль инкретиновых гормонов в регуляции метаболизма углеводов в организме человека и их влияние на β -клетки, а также создать новое направление фармакотерапии. Одним из представителей инкретиномиметиков является семаглутид [15, 16].

Семаглутид снижает общую массу тела и массу жировой ткани, уменьшая потребление энергии. Механизм действия семаглутида способствует снижению аппетита, посредством усиления сигналов насыщения и ослабления сигналов голода, а также улучшает контроль объема потребляемой пищи и снижает тягу к ней. Как следствие снижается инсулинорезистентность за счет уменьшения массы тела. Помимо этого, семаглутид снижает

предпочтение к приему пищи с высоким содержанием жиров [17, 19].

Компанией ООО «ПРОМОМЕД РУС» разработан препарат с действующим веществом семаглутид Семальтара® в форме «таблетки».

Для лекарственного препарата семаглутида (таблетки) референтным является препарат Ребелсас® (МНН: семаглутид), таблетки — оригинальный лекарственный препарат компании Novo Nordisk A/S, зарегистрированный в Дании, где уровень требований к регулированию фармацевтического рынка не ниже уровня, установленного в ЕАЭС.

В референтном препарате Ребелсас® действующее вещество семаглутид получено биотехнологическим методом из рекомбинантной ДНК *Saccharomyces cerevisiae*, тогда как в исследуемом препарате Семальтара® действующее вещество получено в результате химического синтеза [17].

В настоящее время текущие международные требования позволяют использовать процедуру ускоренной регистрации таких препаратов, как семаглутид без проведения сравнительных исследований эффективности, считая их избыточными [18].

Для признания эквивалентности заявителю достаточно продемонстрировать с помощью современных аналитических методов (ВЭЖХ-МС, ЯМР и др.), что активный ингредиент в предлагаемом синтетическом пептиде такой же, как и в референтном препарате — сопоставимые физико-химические характеристики, биологическая активность и идентичный профиль примесей². Согласно руководству FDA (ANDAs for Certain Highly Purified Synthetic Peptide Drug Products That Refer to Listed Drugs of rDNA Origin, 2021) информации о безопасности и эффективности оригинального препарата в случае аналогичной лекарственной формы, пути введения, дозировки и условий применения достаточно для признания препарат эквивалентным³.

Таким образом, проведение исследования биоэквивалентности актуально и применимо для подтверждения воспроизводимости исследуемого препарата семаглутида⁴.

ЦЕЛЬ. Провести сравнительную оценку физико-химических свойств, биологической активности, биоэквивалентности и безопасности, включая

² ANDAs for certain highly purified synthetic peptide drug products that refer to listed drugs of rDNA origin. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm:nlmuid-9918350982606676-pdf>

³ Там же.

⁴ National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 56843331, Semaglutide. Retrieved May 15, 2023. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Semaglutide>

переносимость и иммуногенность, лекарственного препарата Семальтара® (семаглутид, таблетки 3 и 14 мг (АО «Биохимик», Россия) и препарата Ребелсас® (семаглутид, таблетки в дозировках 3 и 14 мг (Ново Нордиск А/С, Дания) при применении здоровыми добровольцами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое открытое рандомизированное перекрестное исследование биоэквивалентности с многократным применением исследуемого препарата/препарата сравнения.

Общая продолжительность исследования для каждого добровольца составила не более 71 дня.

Исследование включало следующие этапы:

1. Скрининг — не более 14 дней.
2. Рандомизация.

3. I период — добровольцы, вошедшие в группы 1 и 3, получали исследуемый препарат Семальтара® (T1 или T2), добровольцы, вошедшие в группы 2 и 4, — препарат сравнения Ребелсас® (R1 или R2). Длительность периода составила не более 28 сут (амбулаторные визиты в день 1, 15, 25, 26, 27; госпитализация вечером в день 27 не менее, чем за 10 ч до приёма препарата на срок до 26 ч после приёма препарата в день 28, отбор проб крови в течение 24 часов после приёма препарата в день 28).

4. II период — добровольцы, вошедшие в группы 1 и 3, получали препарат сравнения Ребелсас® (R1 или R2), добровольцы, вошедшие в группы 2 и 4, — исследуемый препарат Семальтара® (T1 или T2). Длительность периода составила не более 28 сут (амбулаторные визиты в день 29, 43, 53, 54, 55; госпитализация вечером в день 55 не менее, чем за 10 ч до приема препарата на срок до 26 ч после приема препарата в день 56, отбор проб крови в течение 24 часов после приема препарата в день 56).

5. Завершение участия в исследовании.

С учетом данных о вариабельности препаратов семаглутида, предусмотрен перекрестный дизайн с многократным применением исследуемого препарата/препарата сравнения в каждом периоде. Учитывая, что равновесная концентрация семаглутида достигается спустя 4–5 недель применения препарата 1 раз в сутки, в рамках каждого периода заложена длительность приёма исследуемых препаратов/препаратов сравнения 28 дней [6].

Учитывая, что в исследовании предполагалось изучение равновесной концентрации препарата при многократном применении, период «отмывки» в настоящем исследовании не предусмотрен.

Графическая схема дизайна исследования представлена на Рисунке 1.

Объекты исследования

и критерии соответствия

Исследование проводилось с участием здоровых добровольцев мужского пола и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно, соответствующих всем критериям включения и не соответствующих ни одному критерию невключения.

Критерии включения: подписание формы информированного согласия ИЛД, а также способность и желание выполнять все предписания Протокола исследования; женщины, не способные к деторождению, и мужчины, в возрасте от 18 до 65 лет включительно на момент подписания Формы информированного согласия ИЛД; индекс массы тела (ИМТ) 25–30 кг/м² включительно; верифицированный диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования; гемодинамические показатели: систолическое артериальное давление (САД) 100–130 мм рт.ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) 60–90 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 60–90 уд/мин, частота дыхательных движений (ЧДД) 16–20 в мин; отрицательные результаты анализов на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), сифилис, гепатит В (HBsAg) и гепатит С (HCV); отрицательные результаты тестов на употребление алкоголя, психотропных и наркотических веществ; готовность отказаться от употреблении алкоголя в течение участия в исследовании. В исследовании могли принять участие женщины, не способные к деторождению (в анамнезе гистерэктомия, двусторонняя овариэктомия, перевязка маточных труб, бесплодие, отсутствие менструаций в течение 12 последовательных месяцев до скрининга), а также мужчины; отсутствие лечения при постановке диагноза «бесплодие» перед включением в исследование, а также запланированного лечения на протяжении исследования и в течение 2 месяцев после его завершения (как стандартного, хирургического, так и нетрадиционного вида лечения или экспериментального лечения); согласие добровольца мужского пола на использование надежных методов контрацепции (половой покой, барьерный метод (презерватив или окклюзионный колпачок (диафрагма или цервикальный/сводчатый колпачок)) или двойной барьерный метод контрацепции (презерватив или окклюзионный колпачок (диафрагма или цервикальный/сводчатый колпачок) плюс спермицид (пенка/гель/пленка/крем/суппозиторий)) на протяжении всего участия в исследовании и в течение 2 месяцев после его окончания.

Критерии невключения: отягощённый аллергологический анамнез, лекарственная

непереносимость; гиперчувствительность к семаглутиду или любому из вспомогательных веществ исследуемого препарата/препарата сравнения, к терапевтическим белкам; женщины с сохранённым детородным потенциалом; применение лекарственных препаратов: применение в анамнезе семаглутида; других аналогов человеческого ГПП-1 — в течение менее 6 месяцев до скрининга; лекарственных препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику и/или функцию печени (барбитураты, омепразол, циметидин и т.д.) — в течение менее 2 мес до скрининга; других лекарственных препаратов (в том числе применяемых с целью снижения массы тела), включая растительные и гомеопатические препараты, витаминов и/или биологически активных добавок (БАД) — в течение менее 4 недель до скрининга; невозможность установки кубитального гепаринизированного катетера; затруднения при проглатывании таблеток; склонность к учащённой дефекации, диарея менее чем за 2 недели до скрининга/на момент скрининга/рандомизации; любые трудности с отбором крови в анамнезе или любые вазовагальные приступы во время отбора крови, которые, по мнению врача-исследователя, могли существенно помешать отбору проб крови для исследования; донорская сдача или потеря крови (≥ 450 мл крови или плазмы) менее чем за 3 месяца до скрининга; планирование сдачи крови/плазмы/форменных элементов крови или проведения хирургического вмешательства во время участия в исследовании; любые отклонения от нормальных значений при лабораторном и/или инструментальном обследовании; наличие в анамнезе перенесенных тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой, бронхолегочной, эндокринной, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, злокачественных онкологических или гематологических заболеваний; хирургические вмешательства на ЖКТ (за исключением аппендэктомии) в анамнезе; медуллярный рак щитовидной железы в анамнезе, в том числе в семейном; множественная эндокринная неоплазия 2 типа в анамнезе; сахарный диабет; панкреатит в анамнезе; тяжелая депрессия, суицидальные мысли или поведение, в том числе в анамнезе; острые инфекционные заболевания или симптомы ОРВИ в течение менее 4 недель до скрининга; особая диета (например, вегетарианская, веганская, с ограничением употребления поваренной соли, низкокалорийная и др.) менее чем за 2 месяца до проведения процедур скрининга; особый образ жизни (работа в ночное время, экстремальные физические нагрузки) менее чем за 2 мес до проведения процедур скрининга; прием алкоголя в течение 72 ч до начала каких-либо процедур скрининга; прием в анамнезе более 10 ед. алкоголя

в неделю (1 ед. алкоголя эквивалентна 500 мл пива, 200 мл вина или 50 мл крепких спиртных напитков) или анамнестические сведения/данные об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами; курение более 10 сигарет в сутки на момент скрининга; выполнение процедур пирсинга, нанесение татуажа/тату менее чем за 1 месяц до скрининга или планирование их осуществления в течение участия в исследовании; невозможность или неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции; беременность (положительный тест на беременность у женщин) или период грудного вскармливания; психические, физические и прочие причины, не позволявшие добровольцу адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия Протокола исследования; участие в другом клиническом исследовании в течение менее 3 месяцев до скрининга; другие причины, не позволявшие добровольцу, по мнению врача-исследователя, принять участие в данном исследовании.

Критерии исключения: главный исследователь мог исключить добровольца из исследования по следующим причинам: отказ добровольца от участия в клиническом исследовании; врачом-исследователем было принято решение, что добровольца необходимо исключить в интересах самого добровольца; ошибочное включение добровольца, не соответствующего критериям включения и/или соответствующего критериям невключения; положительный тест на употребление алкоголя, психотропных и/или наркотических веществ; переменность (положительный тест на беременность у женщин); пропуск двух и более отборов проб крови для определения фармакокинетических параметров подряд в течение одного периода исследования или трех отборов проб крови для определения фармакокинетических параметров в течение одного периода исследования; применение добровольцем витаминов, БАД, лекарственных препаратов, включая растительные и/или гомеопатические, за исключением исследуемого препарата/препарата сравнения; появление в ходе исследования у добровольца любых заболеваний или состояний, которые делают невозможным дальнейшее его участие в исследовании; доброволец отказывается сотрудничать, не дисциплинирован, не соблюдает правила участия в исследовании.

Процедура рандомизации

Каждому добровольцу, соответствовавшему всем критериям включения и не соответствовавшему ни одному из критериев невключения, присвоен рандомизационный номер в соответствии с планом рандомизации,

подготовленным для данного исследования в программе WinPepi 11.65 (модуль ETCETERA 3.26) методом генерации случайных чисел. Рандомизационный номер добровольца вносил врач-исследователь в Журнал учета участников клинического исследования в скрининге / рандомизации. Если доброволец преждевременно прекращал участие в исследовании, его рандомизационный номер повторно не использовали, и доброволец впоследствии уже не мог вернуться в исследование.

Условия проведения и продолжительность исследования

Исследование выполнено с 09 августа 2024 г. по 21 марта 2025 г. на базе исследовательского центра ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 3» (Ярославль, Россия). Общая продолжительность исследования для каждого добровольца составила не более 71 дня (с учетом периода скрининга). Все рандомизированные добровольцы завершили исследование полностью в соответствии с утверждённым Протоколом исследования.

Описание манипуляций и методологии

Введение препаратов

Всего 110 добровольцев, соответствующих критериям включения, при отсутствии критериев невключения, рандомизированы в 4 группы:

Дозировка 3 мг

1 группа ($n=25$) — получала исследуемый препарат Семальтара® (T1) в I периоде исследования и препарат сравнения Ребелсас® (R1) — во II периоде (последовательность T1R1). Препараты применялись ежедневно 1 раз в день в дозе 3 мг (1 таблетка) в течение 28 дней.

2 группа ($n=25$) — получала препарат сравнения Ребелсас® (R1) в I периоде исследования и исследуемый препарат Семальтара® (T1) — во II периоде (последовательность R1T1). Препараты применялись ежедневно 1 раз в день в дозе 3 мг (1 таблетка) в течение 28 дней.

Дозировка 14 мг

3 группа ($n=30$) — получала исследуемый препарат Семальтара® (T2) в I периоде исследования и препарат сравнения Ребелсас® (R2) — во II периоде (последовательность T2R2). Препараты применялись ежедневно 1 раз в день в дозе 14 мг (1 таблетка) в течение 28 дней.

4 группа ($n=30$) — получала препарат сравнения Ребелсас® (R2) в I периоде исследования и исследуемый препарат Семальтара® (T2) — во II периоде (последовательность R2T2). Препараты применялись ежедневно 1 раз в день в дозе 14 мг (1 таблетка) в течение 28 дней.

Добровольцы принимали исследуемый препарат/препарат сравнения перорально утром натощак, не менее чем за 30 мин до еды и дополнительной жидкости/напитков. Таблетки

необходимо проглатывать целиком, не разжевывая, не растворяя, не измельчая и не разламывая их, запивая 120 мл воды без газа.

Подготовка и отбор проб

Время отбора образцов крови для изучения фармакокинетических параметров:

День 1: не более чем за 15 минут до приема исследуемого препарата/препарата сравнения (соответствует времени 0 ч в таблицах 59–62; при построении фармакокинетических профилей данная точка не учитывается).

Дни 25 и 53: не более чем за 15 минут до приема исследуемого препарата/препарата сравнения (соответствует времени 576 ч в таблицах 59–62 и времени -72 ч на фармакокинетических профилях).

Дни 26 и 54: не более чем за 15 минут до приема исследуемого препарата/препарата сравнения (соответствует времени 600 ч в таблицах 59–62 и времени -48 ч на фармакокинетических профилях).

Дни 27 и 55: не более чем за 15 минут до приема исследуемого препарата/препарата сравнения (соответствует времени 624 ч в таблицах 59–62 и времени -24 ч на фармакокинетических профилях).

Дни 28 и 56: не более чем за 5 мин до приема исследуемого препарата/препарата сравнения и далее через 10 мин, 20 мин, 30 мин, 40 мин, 50 мин, 1 ч, 1,5, 2, 3, 4, 6, 12, 24 ч после приема исследуемого препарата/препарата сравнения в дни 28 и 56 (соответствуют времени 648, 648,17, 648,33, 648,5, 648,67, 648,83, 649, 649,5, 650, 651, 652, 654, 660 и 672 ч в таблицах 59–62 и времени 0, 0,17, 0,33, 0,5, 0,67, 0,83, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 12 и 24 ч на фармакокинетических профилях).

Таким образом, отобрано 35 проб крови для каждого добровольца (по 15 мл каждый) для исследования фармакокинетических параметров. Всего отобрано 3850 образцов крови для оценки фармакокинетических параметров у 110 добровольцев при условии завершения исследования каждым добровольцем. В аналитический центр передано 7700 образцов крови для оценки фармакокинетических параметров (аликвоты А и В) у 110 добровольцев при условии завершения исследования каждым добровольцем.

На скрининге проводился отбор крови объемом не более 25 мл для проведения клинического, биохимического, серологического анализов, определения гликированного гемоглобина и определения уровня глюкозы в крови с помощью глюкометра.

На госпитальном этапе при выписке из стационара (в I и II периодах) проводились отборы крови для проведения клинического, биохимического анализов, определения гликированного гемоглобина и определения уровня

глюкозы в крови с помощью глюкометра, общий объем которых составит не более 15 мл в каждом периоде.

Аналитический метод

Оценка фармакокинетических параметров проводилась по концентрации семаглутида в сыворотке крови методом ВЭЖХ с использованием tandemного масс-спектрометрического детектора с тройным квадруполом. С этой целью рассчитаны следующие фармакокинетические переменные: $AUC_{(0-t)ss}$ — площадь под кривой «концентрация–время» в течение интервала дозирования в равновесном состоянии (соответствует AUC_{0-24} в Дни 28 и 56); $C_{max, ss}$ — максимальная концентрация вещества в сыворотке крови в равновесном состоянии (соответствует C_{max} в Дни 28 и 56); $C_{min, ss}$ — минимальная концентрация вещества в сыворотке крови в равновесном состоянии (соответствует C_{min} в Дни 28 и 56); $T_{max, ss}$ — время достижения максимальной концентрации вещества в сыворотке крови в равновесном состоянии.

При необходимости могли быть проведены дополнительные фармакокинетические расчеты.

Пробоподготовка

Пробоподготовка проводилась путем осаждения белков смесью метанол–ацетонитрил (70:30). К 100 мкл образца сыворотки крови, помещенного в центрифужные микропробирки типа «Эппендорф» вместимостью 2 мл, прибавляли 10 мкл рабочего стандартного раствора ВС семаглутида, затем прибавляли 300 мкл осадителя, перемешивали на встряхивателе типа «Вортекс» в течение 10 секунд, затем центрифугировали в течение 15 минут с ускорением 12 300 g. Далее 320 мкл супернатанта переносили в лунку 96-луночного планшета и помещали в автосамплер хроматографа.

Условия хроматографического разделения и детектирования

Хроматографическое разделение и детектирование проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе Nexera XR и tandemном масс-спектрометрическом детекторе LCMS-8040 (тройной квадруполь). Обработку первичных данных проводили при помощи программного обеспечения LabSolutions Ver. 5.91 (Shimadzu Corp., Япония). Условия хроматографического разделения и детектирования представлены в таблице 1 и 2.

Валидация методики

Разработанная методика валидирована по следующим валидационным параметрам: селективность, пригодность СО, эффект матрицы, калибровочная кривая, правильность, прецизионность, степень извлечения, нижний предел количественного определения, перенос пробы, краткосрочная стабильность («насто́льная» и «постпрепаративная»), стабильность при

трехкратной заморозке-разморозке, стабильность исходных и рабочих стандартных растворов, долгосрочная стабильность аналита в матрице, отсутствие влияния разбавления образцов.

В рамках 1–3 валидационных циклов методика полностью валидирована в декабре 2024 г. Подтвержденный аналитический диапазон методики составил **1,00–300,00 нг/мл** в сыворотке крови для семаглутида.

При проведении аналитического этапа исследования по протоколу № 13101-SR, версия 1.0 от 07.06.2024 г. «Открытое рандомизированное перекрестное сравнительное исследование фармакокинетических параметров, биоэквивалентности, безопасности и переносимости лекарственного препарата WTBC13101 (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) с участием здоровых добровольцев» выявлено несоответствие полученных результатов ожидаемому диапазону концентраций, на основании которого выбран аналитический диапазон методики для семаглутида. В связи с этим принято решение об изменении аналитического диапазона методики для семаглутида таким образом, чтобы значение НПКО не превышало 5% от минимального значения C_{max} .

В декабре 2024 г. в рамках 4 валидационного цикла проведена частичная валидация методики количественного определения семаглутида в сыворотке крови человека с целью расширения аналитического диапазона для семаглутида в сторону снижения НПКО методики с 1,00 нг/мл до 0,50 нг/мл (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденные решением № 85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г., прил. VI, разд. 2 и 3, пункты 48 и 50). Произведена оценка следующих валидационных параметров: селективность, калибровочная кривая, правильность, прецизионность, нижний предел количественного определения. Подтвержденный аналитический диапазон методики составил **0,50–300,00 нг/мл** в сыворотке крови для семаглутида.

Оценка биоэквивалентности

Оценка биоэквивалентности исследуемых препаратов проводилась по концентрации семаглутида в сыворотке крови.

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов формировали с использованием подхода, основанного на оценке 90% доверительных интервалов (ДИ) для отношений средних геометрических значений параметров $AUC_{(0-t)ss}$ и $C_{max, ss}$ семаглутида в исходных единицах измерения. Границы 90% ДИ округлялись до двух знаков после запятой. Препараты признаны биоэквивалентными, если границы оцененного доверительного интервала для $AUC_{(0-t)ss}$ и $C_{max, ss}$ семаглутида находились в пределах 80,00–125,00%.

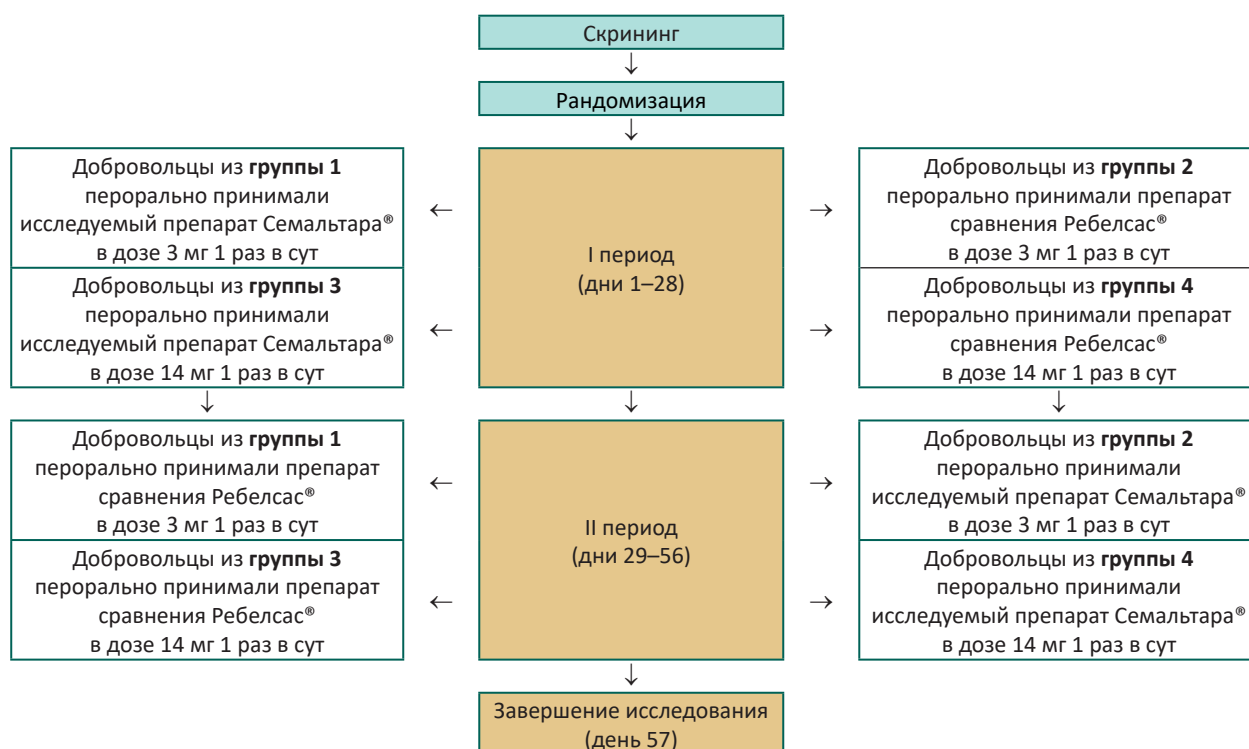


Рисунок 1 — Дизайн исследования.

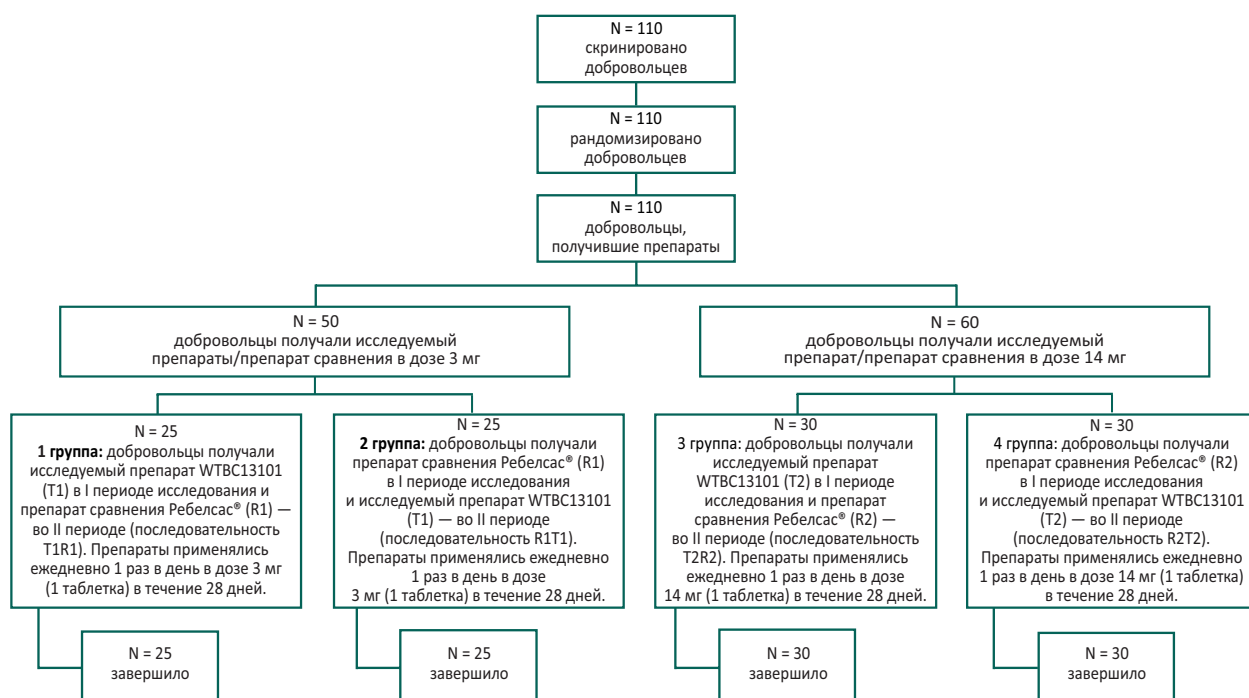


Рисунок 2 — Распределение добровольцев.

Таблица 1 — Условия хроматографического разделения

Условия хроматографического разделения			
Колонка		Phenomenex Luna C18, 100A, 50×2,00 мм, 5 мкм	
Предколонка		Phenomenex C18, 4×3,0 мм	
Температура термостата колонок		50°C	
Подвижная фаза	Элюент А	0,3% раствор муравьиной кислоты в воде (по объему)	
	Элюент В	0,3% муравьиной кислоты, 7% этилацетата, 5% метанола в ацетонитриле (по объему)	
Градиент подвижной фазы	Время, мин	% содержание элюента В	Скорость потока ПФ, мл/мин
	0,00	5,0	1,50
	0,50	5,0→100,0	
	1,30		
	1,31	100,0	2,00
	1,99	100,0	
	2,00	100,0	
	2,05	5,0	1,50
	2,50	5,0	
	2,70	100,0	
	3,00	100,0	2,00
	3,01	100,0	
	3,99	100,0	
	4,00	100,0	1,50
	4,05	5,0	
	5,50	5,0	
Объем вводимой пробы		20 мкл	
Время удерживания семаглутида		около 1,1 мин	
Время удерживания лираглутида		около 1,1 мин	
Время регистрации хроматограммы		0,00–5,50 мин	

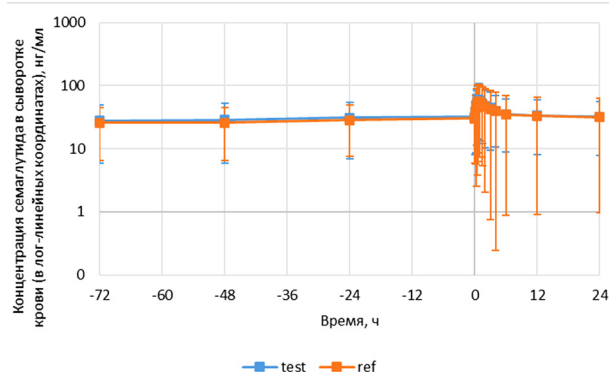
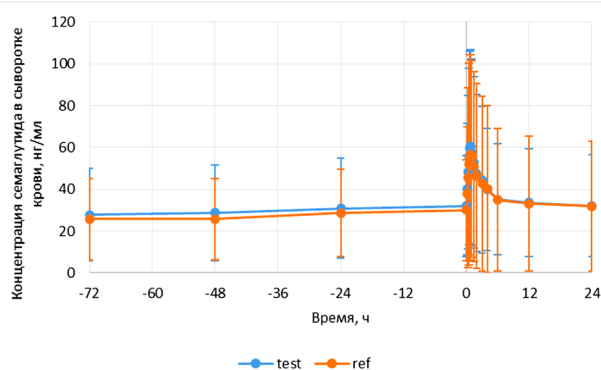
Таблица 2 — Условия масс-спектрометрического детектирования

Условия детектирования по масс-спектрометрическому детектору							
Параметры источника ионизации (электроспрей)							
Распыляющий газ	Осушающий газ	Блок нагрева	Линия десольватации	Напряжение на игле		Режим ионизации	
				СЕМ	ЛИР	СЕМ	ЛИР
3 л/мин	20 л/мин	400°C	250°C	5,0 кВ	5,0 кВ	+	+
Условия детектирования семаглутида, m/z							
1029,10→1302,30		1028,90→1109,65		1029,10→1237,60		1029,40→1359,10	
Условия детектирования лираглутида, m/z z							
938,35→1128,30				938,35→1063,75			

Таблица 3 — Средние значения основных фармакокинетических параметров для исследуемого препарата и препарата сравнения

Параметр	Доза 3 мг		Доза 14 мг	
	Семальтара® (T1)	Ребелсас® (R1)	Семальтара® (T2)	Ребелсас® (R2)
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
$C_{\max, ss}$, нг/мл	51,30±48,06	47,36±52,55	171,10±77,70	171,90±97,43
$C_{\min, ss}$, нг/мл	20,81±18,70	19,77±23,38	107,57±57,92	105,42±66,01
$T_{\max, ss}$, ч	0,74±0,23	0,74±0,29	0,79±0,17	0,81±0,12
$AUC_{(0-t)ss}$, нг*ч/мл	670,43±649,14	628,67±818,19	3246,81±1593,14	3226,51±1974,19
$\ln(C_{\max, ss})$	3,88±0,69	3,80±0,67	5,12±0,46	5,12±0,52
$\ln(AUC_{(0-t)})$	6,47±0,73	6,40±0,74	8,07±0,54	8,05±0,62

Дозировка 3 мг



Дозировка 14 мг

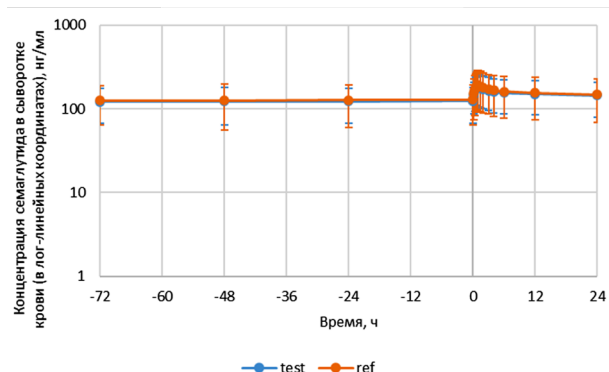
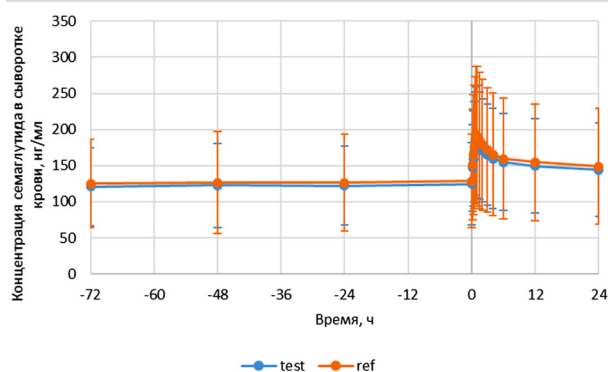


Рисунок 3 — Фармакокинетические профили препаратов семаглутида в зависимости от концентрации и времени.

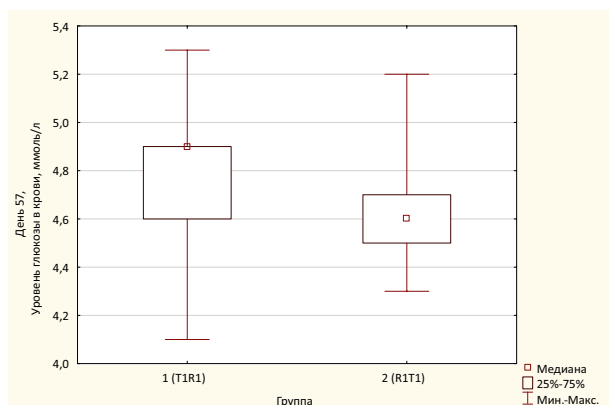
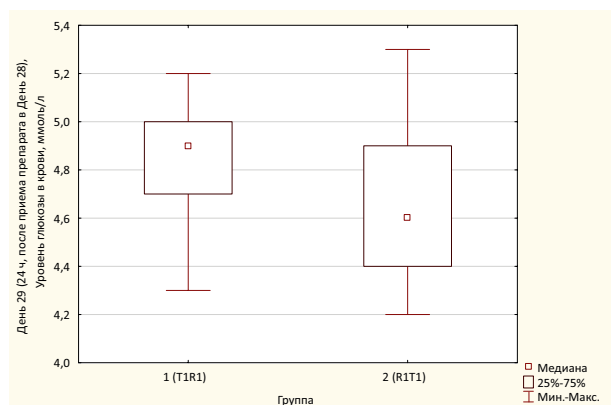
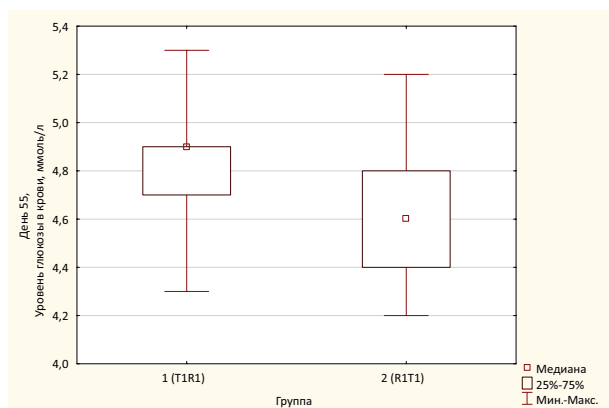
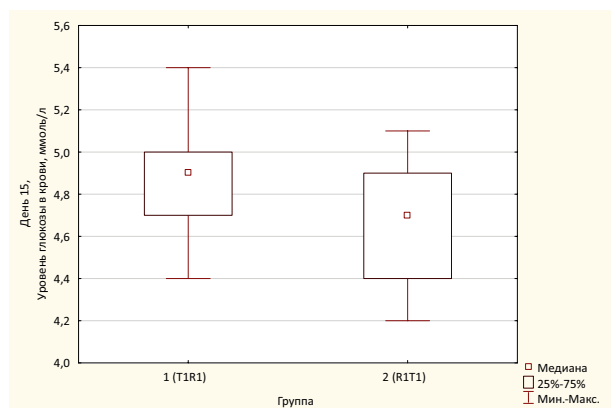


Рисунок 4 — Сравнительный анализ показателей уровня глюкозы в крови на госпитальном и амбулаторном этапах у добровольцев.

Оценка безопасности и переносимости

Для оценки безопасности и переносимости исследуемого препарата семаглутида оценивали следующие критерии:

- Частота и степень тяжести нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных по данным отклонений от нормы результатов лабораторных анализов, физикального осмотра, оценки основных жизненно важных показателей, ЭКГ.
- Количество случаев досрочного прекращения участия в исследовании из-за развития НЯ и/или серьезных нежелательных явлений (СНЯ), в том числе связанных с исследуемым препаратом/препаратом сравнения.

Оценка врачом-исследователем общей переносимости исследуемого препарата/препарата сравнения осуществлялась по шкале Лайкерта.

Этическая экспертиза

Исследование соответствовало этическим принципам, изложенным в Хельсинской декларации последнего пересмотра, правилам Надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, Правилам надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации (ICH E6 GCP R2), а также другим законодательным актам, применимым к данному исследованию. Протокол клинического исследования был одобрен Советом по этике Минздрава России (Выписка из протокола № 363 заседания Совета по этике МЗ РФ от 23 июля 2024 г.), а также Локальным независимым этическим комитетом при исследовательском центре государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 3» (выписка из протокола № 213 заседания от 29 августа 2024 года).

Статистическая обработка

Расчет размера выборки

Расчет необходимой численности участников проводился на основании данных о коэффициентах внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) основных фармакокинетических параметров в аналогичных исследованиях. В обзоре Assessment report Rybelsus [1] представлены данные о том, что CV_{intra} для $AUC_{(0-t)ss}$ не превышает 33%. Расчет численности проводился в программе PASS 11 (США). Принимая во внимание, что 90% ДИ составили 80,00–125,00%, $AUC_{(0-t)ss}/C_{max,ss}$ — 33%, $\alpha=0,05$, мощность исследования — 80%, а ожидаемое отношение T/R составило 0,95, необходимо включение не менее 46 здоровых добровольцев, которые полностью завершили бы исследование и были приняты в статистический

анализ. С учетом возможного выбывания в ходе исследования было рандомизировано 50 здоровых добровольцев в исследование дозировки 3 мг (по 25 добровольцев в каждую группу) и 60 здоровых добровольцев (по 30 добровольцев в каждую группу) в исследование дозировки 14 мг. Таким образом, общая численность рандомизированных добровольцев составила 110 человек.

Статистический анализ

Расчет фармакокинетических параметров, статистический анализ показателей безопасности, переносимости и оформление результатов проводилось с использованием статистических пакетов (StatSoft Statistica версии 13.3, и с помощью программы R project (версия 4.1.3, лицензия GPL-2/GPL-3) с расширением «bear», версия 2.9.1⁵. Для всех фармакокинетических показателей рассчитывались следующие статистические параметры: среднее арифметическое, среднее геометрическое, стандартное отклонение среднего, коэффициент вариации, медиана, минимальное и максимальное значения, разброс. Статистический анализ проводился, исходя из предположения о лог-нормальном распределении $C_{max,ss}$ и $AUC_{(0-t)ss}$ и нормальном распределении остальных фармакокинетических параметров. После проведения логарифмического преобразования эти показатели анализировались с помощью дисперсионного анализа (ANOVA).

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов сделан с использованием подхода, основанного на оценке 90% ДИ для отношений средних геометрических значений параметров $AUC_{(0-t)ss}$ и $C_{max,ss}$ семаглутида в исходных единицах измерения. Границы 90% ДИ округлялись до двух знаков после запятой. Препараты признаны биоэквивалентными, если границы оцененного доверительного интервала для $AUC_{(0-t)ss}$ и $C_{max,ss}$ семаглутида находились в пределах 80,00–125,00%.

Для всех показателей безопасности и переносимости, собранных в ходе исследования, представлена описательная статистика в виде среднего значения и стандартного отклонения ($Mean \pm SD$), 95% доверительного интервала для среднего (M [95% CI]), медианы (Me), межквартильного размаха [$Q1$; $Q3$], минимума (min) и максимума (max) или в виде частот и процентного отношения (n , %) в зависимости от типа переменной.

Для анализа частотных показателей проведено сравнение долей при помощи двустороннего варианта точного критерия Фишера (или критерия χ^2 («хи-квадрат»)), в случае если все ожидаемые значения в ячейках таблицы сопряженности

⁵ R project. bear (BE/BA for R) v2.9.6. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.pkpd168.com/bear>

для данного анализа составили 5 и более). Для сравнения количественных непрерывных показателей использовался *t*-критерий Стьюдента (в случае нормального распределения) или критерий Манна-Уитни (в случае распределения, отличного от нормального).

Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Биоэквивалентность и сопоставимость профиля безопасности и переносимости

Популяция

В исследовании приняли участие 110 добровольцев мужского и женского пола, получивших исследуемые препараты/препараты сравнения в дозировках 3 и 14 мг. Средний возраст добровольцев в популяции составил $46,82 \pm 8,93$ лет (от 23 до 64 лет), вес тела — $83,26 \pm 8,62$ кг (от 66,50 до 97,20 кг), рост — $172,91 \pm 7,18$ см (от 162 до 189 см), средний показатель ИМТ — $27,78 \pm 1,30$ кг/м² (от 25,05 до 29,83 кг/м²).

Среди добровольцев, получавших исследуемые препараты/препараты сравнения в дозировках 3 и 14 мг, включено 58 (52,73%) добровольцев мужского пола и 52 (47,27%) добровольцев женского пола.

Фармакокинетика и биоэквивалентность

Дозировка 3 мг

По результатам статистического анализа полученные 90% ДИ для отношения значений $C_{\max, ss}$ и $AUC_{(0-t)ss}$ семаглутида составили 96,57–120,94 и 94,37–120,06%, соответственно. Полученные доверительные интервалы лежат в пределах, установленных нормативной документацией и Протоколом исследования (80,00–125,00% для $C_{\max, ss}$, $AUC_{(0-t)ss}$), что говорит о том, что биоэквивалентность исследуемых препаратов в дозировке 3 мг на данной выборке субъектов статистически доказана (табл. 3).

Полученные коэффициенты внутрииндивидуальной вариации для фармакокинетического параметра $C_{\max, ss}$ составили 34,46%, для параметра $AUC_{(0-t)ss}$ — 37,03%.

Статистическая мощность исследования по фармакокинетическому параметру $C_{\max, ss}$ составила 80,32%, по фармакокинетическому параметру $AUC_{(0-t)ss}$ — 74,70% (табл. 3).

Дозировка 14 мг

По результатам статистического анализа полученные 90% ДИ для отношения значений $C_{\max, ss}$ и $AUC_{(0-t)ss}$ семаглутида составили 91,79–109,68 и 91,47–112,80%, соответственно. Полученные доверительные интервалы лежат в пределах, установленных нормативной документацией и Протоколом исследования (80,00–125,00% для $C_{\max, ss}$, $AUC_{(0-t)ss}$), что говорит о том, что

биоэквивалентность исследуемых препаратов в дозировке 14 мг на данной выборке субъектов статистически доказана (см. табл. 3).

Полученные коэффициенты внутрииндивидуальной вариации для фармакокинетического параметра $C_{\max, ss}$ составили 29,74%, для параметра $AUC_{(0-t)ss}$ — 35,28%.

Статистическая мощность исследования по фармакокинетическому параметру $C_{\max, ss}$ составила 93,92%, по фармакокинетическому параметру $AUC_{(0-t)ss}$ — 85,44%.

На Рисунке 3 представлены усреднённые фармакокинетические профили во времени (в линейном и лог-линейном преобразовании, со стандартными отклонениями и без них) после приёма исследуемого препарата и препарата сравнения в дозировке 3 мг и 14 мг. Как видно из сравниваемых кривых, характер зависимости «концентрация–время» для сравниваемых препаратов практически не отличается.

Общий анализ крови

В результате сравнительного анализа показателей клинического анализа крови не выявлено межгрупповых различий, за исключением различий по показателям «Лейкоциты, $10^9/л$ » ($p=0,0073$) на амбулаторном этапе в день 29 у групп 1 и 2 «Гемоглобин, г/л» ($p=0,0270$), «Эритроциты, $10^{12}/л$ » ($p=0,0114$), «Тромбоциты, $10^9/л$ » ($p=0,0032$), «Цветовой показатель/МСН, пг» ($p=0,0324$) на амбулаторном этапе в день 29 у групп 3 и 4, «Гемоглобин, г/л» ($p=0,0313$), «Гематокрит, %» ($p=0,0371$), «Эритроциты, $10^{12}/л$ » ($p=0,0042$) и «Тромбоциты, $10^9/л$ » ($p=0,0040$) на госпитальном этапе в день 57 у групп 3 и 4. Различия по данным показателям признаны клинически не значимыми в связи с тем, что у всех добровольцев данные показатели находились в пределах референтных значений.

Общий анализ мочи

По результатам сравнительного анализа показателей общего анализа мочи не выявлено значимых различий, за исключением различий по показателю «рН, ед.» ($p=0,0245$) на амбулаторном этапе у групп 1 и 2 и «рН, ед.» ($p=0,0239$) на госпитальном этапе у групп 1 и 2. Различия по данным показателям признаны клинически незначимыми в связи с тем, что у всех добровольцев они находились в пределах референтных значений.

Биохимический анализ крови

По результатам сравнительного анализа показателей биохимического анализа крови не выявлено межгрупповых различий, за исключением различий по показателям «АСТ, Ед/л» ($p=0,0478$) на амбулаторном этапе «Общий билирубин,

ммоль/л» ($p=0,0456$), «АСТ, Ед/л» ($p=0,00298$) на госпитальном этапе, у групп 1 и 2. Различия по данным показателям были признаны клинически незначимыми в связи с тем, что у всех добровольцев данные показатели находились в пределах референтных значений.

Также были выявлены различия по показателям «Общий холестерин ммоль/л» ($p=0,0443$) на госпитальном этапе у групп 3 и 4. Различия по данным показателям признаны клинически незначимыми в связи с тем, что у всех добровольцев данные показатели находились в пределах референтных значений.

Уровень глюкозы в крови

По результатам сравнительного анализа показателей уровня глюкозы в крови не выявлено межгрупповых различий, за исключением различий по показателю «Уровень глюкозы в крови, ммоль/л» ($p=0,0126$) на амбулаторном этапе в день 15, «Уровень глюкозы в крови, ммоль/л» ($p=0,0132$) на амбулаторном этапе в день 29 (24 часа после приема препарата в день 28), «Уровень глюкозы в крови, ммоль/л» ($p=0,0031$) на амбулаторном этапе в день 55, «Уровень глюкозы в крови, ммоль/л» ($p=0,0032$) на госпитальном этапе в день 57, у групп 1 и 2. Различия по данным показателям признаны клинически незначимыми в связи с тем, что у всех добровольцев данные показатели находились в пределах референтных значений.

Показатели артериального давления

По результатам сравнительного анализа основных жизненно важных показателей не выявлено межгрупповых различий в группах 1 и 2, за исключением различий на амбулаторном этапе в день 55 по показателю САД ($p=0,0340$), в день 1 (0 ч, до рандомизации) по показателю ДАД ($p=0,0363$), в день 43 по показателю ЧДД ($p=0,0337$) и на госпитальном этапе: в день 56 по показателю ДАД ($p=0,0103$), в день 27 по показателю ЧДД ($p=0,0100$). Различия по данным показателям были признаны клинически незначимыми в связи с тем, что у всех добровольцев данные показатели находились в пределах нормы. НЯ по данным параметрам не зарегистрировано.

По результатам сравнительного анализа основных жизненно важных показателей не выявлено межгрупповых различий в группах 3 и 4, за исключением различий на амбулаторном этапе в день 29 (4 ч) по показателю ДАД ($p=0,0272$), в день 53 по показателю ДАД ($p=0,0276$), в день 15 по показателю ЧСС ($p=0,0159$), в день 53 по показателю ЧСС ($p=0,0019$), в день 53 по показателю температуры ($p=0,0292$), в день 1 (0 ч,

до рандомизации) по показателю ЧДД ($p=0,0495$), в день 1 (через 4 часа после приема препарата) по показателю ЧДД ($p=0,0183$), в день 29 (через 4 часа после приема препарата) по показателю ЧДД ($p=0,0431$) и на госпитальном этапе: в день 27 по показателю ЧСС ($p=0,0252$). Различия по данным показателям признаны клинически незначимыми в связи с тем, что у всех добровольцев данные показатели находились в пределах нормы. НЯ по данным параметрам не зарегистрировано.

Безопасность и переносимость

Оценку безопасности и переносимости проводили для всех 110 добровольцев, получивших дозу препарата.

В группах 1 и 2 (дозировка 3 мг) не зарегистрировано случаев НЯ, в группах 3 и 4 (дозировка 14 мг) у 6 добровольцев в качестве НЯ зарегистрированы случаи тошноты.

Всего в течение исследования у 6 добровольцев зарегистрировано 6 НЯ: у 3 добровольцев группы 3 (T2) отмечалось 3 НЯ и у 3 добровольцев группы 4 (R2) — 3 НЯ.

Все зарегистрированные в ходе исследования НЯ имели легкую степень тяжести. По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь с применением исследуемого препарата/препарата сравнения во всех случаях оценена как «вероятная». Анализ частоты исходов НЯ у добровольцев показал, что к завершению исследования во всех случаях отмечалось «выздоровление без последствий». Во всех случаях у добровольцев с зарегистрированными случаями НЯ лечение не проводилось.

Все добровольцы завершили исследование полностью в соответствии с утверждённым протоколом исследования.

Оценка врачом-исследователем общей переносимости исследуемого препарата/препарата сравнения проводилась по шкале Лайкерта. Переносимость исследуемого препарата/препарата сравнения в дозировке 3 мг оценена как «хорошая» в 100% случаев. Переносимость исследуемого препарата/препарата сравнения в дозировке 14 мг также оценена как «хорошая» в 90% случаев и «удовлетворительная» в 10% случаев. Переносимость исследуемого препарата/препарата сравнения в дозировке 14 мг в день 1 оценена как «хорошая» в 90% случаев и «удовлетворительная» в 10% случаев, в дни 29 (через 24 часа после приема препарата в день 28 и через 4 часа после приема препарата), а также в день 57 как «хорошая» в 100% случаев.

СНЯ в ходе проведения исследования и после его завершения у добровольцев не выявлено. Смертельных случаев нет.

Случаев возникновения беременности участницы исследования/половой партнерши

участника исследования во время проведения исследования и после его завершения не зарегистрировано.

Таким образом, исследуемый препарат Семальтара®, таблетки (Т) и препарат сравнения Ребелсас®, таблетки (R), имеют сходный профиль безопасности, включая переносимость, как в дозировке 3 мг, так и в дозировке 14 мг.

ОБСУЖДЕНИЕ

Структура семаглутида напоминает нативный человеческий ГПП-1 с тремя ключевыми модификациями: 1) замена аланина на альфа-аминоизомасляную кислоту в позиции 8, что делает его устойчивым к деградации ДПП-4; 2) добавление 18-углеродной цепи к лизину в позиции 26, усиливающее связывание с альбумином и увеличивающее период полураспада; 3) замена лизина на аргинин в позиции 34, улучшающая стабильность [20]. Эти модификации создают мощный, длительно действующий аналог ГПП-1. Пероральный прием семаглутида сталкивается с проблемами биодоступности из-за своего размера и уязвимости к ферментативной деградации. Совместное применение с SNAC улучшает абсорбцию за счет буферизации pH желудка, снижения активности пепсина и повышения липофильности самого семаглутида. Это позволяет семаглутиду пересекать желудочную мембрану и попадать в системный кровоток, который функционирует аналогично подкожной форме [21, 22].

В отличие от большинства пероральных препаратов, семаглутид абсорбируется в желудке, и его абсорбция зависит от количества натрия N-(8-[2-гидроксibenзоил]амино)каприлата (SNAC). Исследования показывают, что 300 мг SNAC обеспечивают самые высокие уровни семаглутида в плазме. Концентрации семаглутида и SNAC наиболее высоки вблизи места абсорбции в желудке, значительно снижаясь на расстоянии более 3 см. Это подтверждает локальный буферный эффект SNAC и необходимость совместной разработки формы и состава лекарственного препарата [21]. Пероральный семаглутид имеет более низкую биодоступность и более высокую межиндивидуальную вариабельность по сравнению с подкожной формой, что требует более высоких доз для достижения аналогичных результатов [23].

Результаты программ клинических испытаний показали, что пероральные дозы семаглутида 7 и 14 мг привели к более заметному улучшению уровня гемоглобина A1c по сравнению с ситаглиптином, в то время как доза 3 мг не показала клинически значимого преимущества [24]. Прием пищи, а не воды, значительно снижает абсорбцию семаглутида [21, 25]. Поэтому пациентам следует соблюдать пост

перед приемом препарата и воздерживаться от еды в течение как минимум 30 минут после приема [21].

Семаглутид метаболизируется посредством протеолитического расщепления с помощью ДПП-4 и нейтральных эндопептидаз, за которым следует бета-окисление его жирной боковой цепи [26]. Продукты распада выводятся с мочой и калом, что указывает на поражение почек и печени [26, 27]. Фармакокинетические исследования показывают, что пероральный семаглутид в комбинации с 300 мг SNAC имеет аналогичную фармакокинетику, как и подкожная форма, независимо от наличия почечной или печеночной недостаточности [23, 28].

Многочисленные клинические исследования, включая программы SUSTAIN и PIONEER, проведены для оценки эффективности и безопасности инъекционного и перорального семаглутида у пациентов с СД. Программа клинических исследований SUSTAIN включала рандомизированные контролируемые исследования IIIA фазы (SUSTAIN 1–5) для оценки эффективности и безопасности еженедельного подкожного введения семаглутида в различных группах пациентов с СД 2 типа, от ранее не принимавших лекарственных препаратов до тех, кто принимал пероральные противодиабетические препараты и/или инсулин [29–33]. Кроме того, в исследовании SUSTAIN 7 сравнивали семаглутид с дулаглутидом, а в исследовании SUSTAIN 6 основное внимание уделялось сердечно-сосудистой безопасности [34, 35]. Основным результатом в исследованиях SUSTAIN 1–5 было изменение уровня HbA1c от исходного уровня до конца лечения. Семаглутид продемонстрировал значительное и устойчивое снижение уровня HbA1c во всех исследованиях — от -1,2 до -1,5% при дозе 0,5 мг и от -1,5 до -1,8% при еженедельной дозе 1 мг. В исследовании SUSTAIN 7 семаглутид снижал уровень HbA1c на -1,5 и -1,8% при дозах 0,5 мг и 1 мг, в то время как дулаглутид снижал на -1,1% и -1,4% при дозах 0,75 мг и 1,5 мг соответственно.

В исследовании SUSTAIN 8 сравнивали семаглутид (1,0 мг еженедельно) с канаглифлозином (300 мг ежедневно) у 788 пациентов в течение 52 недель. Семаглутид привел к большему снижению HbA1c (-1,5% против -1,1%) и более значительной потере веса (-4,7 кг против -3,2 кг), демонстрируя его превосходную эффективность в контроле гликемии и управлении весом [36].

В исследовании SUSTAIN 9 оценивали эффективность семаглутида у 302 пациентов, получавших инсулин, в течение 30 недель. Уровень HbA1c снизился на -0,8% при применении семаглутида по сравнению с плацебо (+0,1%), а вес уменьшился на -2,0 кг по сравнению с +0,2 кг при применении плацебо. Это исследование подтвердило роль семаглутида как эффективной

дополнительной терапии для пациентов, получающих инсулин [37].

В исследовании SUSTAIN 10 сравнивали семаглутид (1,0 мг еженедельно) с лираглутидом (1,2 мг ежедневно) у 577 пациентов в течение 30 недель. Семаглутид обеспечил большее снижение HbA1c (-1,7% против -1,0%) и более значительную потерю веса (-5,8 кг против -1,9 кг), что подчеркивает его превосходную эффективность среди агонистов рецепторов ГПП-1 [38].

Опираясь на успех испытаний инъекционного семаглутида, проведены различные клинические исследования для оценки эффективности и безопасности перорального семаглутида, что позволило получить ценные сведения о его роли в качестве инновационного варианта лечения пациентов с СД 2 типа.

В исследовании I фазы, проведённом C. Granhall и соавт., оценивались безопасность, переносимость, фармакокинетика и фармакодинамика многократных доз перорального семаглутида и усилителя абсорбции SNAC у здоровых добровольцев и лиц с СД 2 типа [39]. В исследовании с однократным приемом препарата тестировались различные комбинации перорального семаглутида (2–20 мг) и SNAC для оптимизации абсорбции. Результаты показали, что экспозиция перорального семаглутида увеличивалась дозозависимо, при этом оптимальной дозой стала 300 мг SNAC. Побочные эффекты, в основном желудочно-кишечные расстройства и головные боли, имели легкую степень, но чаще встречались в группе семаглутида по сравнению с плацебо [39]. В исследовании с многократным приемом препарата 107 субъектам (здоровым и с СД 2 типа) давали семаглутид (до 40 мг) совместно со SNAC. Пероральная экспозиция семаглутида не отличалась у здоровых людей и у пациентов с СД 2 типа, что привело к значительному снижению HbA1c (1,5%) и массы тела (до 7,2 кг) через 10 недель ($p < 0,001$). Большинство побочных эффектов имели легкую степень, наиболее распространенными стали расстройства желудочно-кишечного тракта [39]. Дальнейшие фармакокинетические исследования не выявили устойчивой закономерности изменения экспозиции семаглутида у пациентов с почечной недостаточностью, за исключением пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, у которых экспозиция была ниже [23].

В исследовании II фазы, проведённом M. Davies и соавт., оценивалась эффективность перорального семаглутида по сравнению с подкожным семаглутидом для контроля гликемии у 632 пациентов с СД 2 типа [40]. Участники рандомизированы на 9 групп, включающих различные дозы перорального семаглутида (от

2,5 до 40 мг), плацебо и подкожный семаглутид. Первичная конечная точка, снижение HbA1c, достигнута: при дозе перорального семаглутида 40 мг снижение — 1,8% по сравнению с 0,3% в группе плацебо ($p < 0,001$). Снижение HbA1c имело дозозависимый характер во всех группах перорального семаглутида, варьируя от 0,4 до 1,6%. На 26 неделе большее количество участников достигли уровня HbA1c ниже 7% при пероральном приеме семаглутида, при этом показатели увеличились с 44% в группе 2,5 мг до 90% в группе 40 мг ($p < 0,001$ для всех). Во всех группах, принимавших семаглутид перорально, также наблюдалось значительное снижение веса по сравнению с плацебо — доза 40 мг приводила к снижению на 6,9 кг ($p < 0,001$). Заметной разницы в снижении веса между группами, принимавшими семаглутид перорально в дозах 20 и 40 мг, и группой, принимавшей семаглутид подкожно, не обнаружено.

Глобальная программа III фазы клинических исследований перорального семаглутида, PIONEER, включает 12 клинических испытаний и охватывает 9542 пациента с СД 2 типа. В программе PIONEER для оценки эффективности использовались два критерия: критерий политики лечения, который включает пациентов независимо от прекращения приема препаратов или применения препаратов экстренной помощи, и критерий эффективности исследуемого препарата, который предполагает, что все пациенты продолжали лечение без применения препаратов экстренной помощи.

В исследовании PIONEER 1, завершённом в феврале 2020 года, оценивались безопасность и эффективность перорального семаглутида по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2 типа, получавших только диету и физические упражнения [41]. Участников (средний возраст 55 лет, HbA1c 7,0–9,5%) рандомизировали для получения 3, 7 или 14 мг перорального семаглутида или плацебо в течение 26 недель. Все дозы семаглутида значительно снижали HbA1c по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Больше участников достигли значения HbA1c $< 7\%$ при применении семаглутида (55,1%, 68,8%, 76,9%) по сравнению с плацебо (31%) ($p < 0,001$ для всех). Снижение уровня глюкозы в плазме натощак и массы тела было более выраженным при применении семаглутида, особенно при дозе 14 мг, которая показала разницу в потере веса -2,3 кг ($p < 0,001$). При более высоких дозах также значительно повышались уровни липазы и частота сердечных сокращений.

В исследовании PIONEER 2 сравнивали пероральный семаглутид (14 мг один раз в день) с эмпаглифлозином (25 мг один раз в день) в течение 52 недель у пациентов с СД 2 типа с уровнем HbA1c от 7,0 до 10,5%, все из которых

принимали метформин (≥ 1500 мг в день). На 26 неделе пероральный семаглутид показал большее снижение HbA1c ($-1,3\%$) по сравнению с эмпаглифлозином ($-0,9\%$, $p < 0,0001$), при этом 47,4% пациентов достигли уровня HbA1c $\leq 6,5\%$ против 17,2% в группе эмпаглифлозина. Эти эффекты сохранялись до 52 недели включительно. Пероральный семаглутид также привел к значительно большему снижению массы тела ($>10\%$) как на 26 неделе (12,5% против 6,8%), так и на 52 неделе (15,0% против 7,8%, $p=0,0028$), подтверждая его превосходство в отношении HbA1c и снижении веса [42].

В 78-недельном исследовании PIONEER 3 сравнивали пероральный семаглутид (3, 7 и 14 мг) с ситаглиптином (100 мг) у 1864 пациентов с СД 2 типа, не контролируемым метформином, с применением или без применения сульфонилмочевины (средний возраст — 58 лет, HbA1c 7,0–10,5%). На 26 неделе снижение HbA1c было более значительным при применении перорального семаглутида 14 мг ($-1,3\%$) по сравнению с ситаглиптином ($-0,8\%$), при этом 55% пациентов в группе 14 мг достигли уровня HbA1c $<7,0\%$ ($p < 0,001$). Уровень глюкозы в плазме натощак также улучшился при применении семаглутида 14 мг ($-30,5$ мг/дл) по сравнению с ситаглиптином ($-15,4$ мг/дл). К 78 неделе семаглутид продемонстрировал более значительное снижение уровня глюкозы в плазме натощак и массы тела: 30% группы, принимавшей 14 мг, достигли снижения веса на $\geq 5\%$ к 26 неделе ($p < 0,001$) по сравнению с 10% при приеме ситаглиптина и 33% против 12% к 78 неделе [24].

Исследование PIONEER 4 стало первым исследованием, в котором сравнивали пероральный семаглутид с другим агонистом рецепторов ГПП-1, подкожным лираглутидом, у пациентов с СД 2 типа, получавших метформин, с ингибитором SGLT-2 или без него (средний возраст 55 лет, HbA1c 7,0–9,5%). В обеих группах проводилось повышение дозы. Через 52 недели пероральный семаглутид показал большее снижение HbA1c ($-1,6\%$) по сравнению с лираглутидом ($-1,1\%$, $p=0,0002$) и плацебо ($-0,2\%$, $p < 0,0001$). Кроме того, 43% пациентов, принимавших пероральный семаглутид, достигли уровня HbA1c $\leq 6,5\%$, по сравнению с 33% при приеме лираглутида ($p=0,0084$) и 4% при приеме плацебо ($p < 0,0001$). Пероральный прием семаглутида также привел к большей потере веса, чем лираглутид или плацебо: 14% и 16% пациентов достигли потери веса $\geq 10\%$ через 26 и 52 недели соответственно. Семаглутид показал более значительное снижение уровня глюкозы в плазме натощак по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$), хотя статистически значимого по сравнению с лираглутидом не наблюдалось [43].

В исследованиях PIONEER 5 и 6 оценивалась эффективность перорального семаглутида у пациентов с СД 2 типа и почечной недостаточностью, а также оценивалась его сердечно-сосудистая безопасность у пациентов с СД 2 типа с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, хронической болезнью почек или высоким сердечно-сосудистым риском.

В исследовании PIONEER 7 сравнивались безопасность и эффективность гибкого дозирования перорального семаглутида и ситаглиптина у пациентов с СД 2 типа (HbA1c 7,5–9,5%). Исследование включены 504 участника и рандомизированы для получения либо перорального семаглутида с корректировкой дозы (3, 7 или 14 мг), либо ситаглиптина 100 мг. Через 52 недели 58% пациентов в группе семаглутида достигли уровня HbA1c $<7\%$ по сравнению с 25% в группе ситаглиптина ($p < 0,0001$). Отмечено значительно большее снижение веса при применении семаглутида — в среднем $-2,9$ кг по сравнению с $-0,8$ кг при применении ситаглиптина ($p=0,0065$). Меньшее количество пациентов нуждалось в дополнительной терапии при применении семаглутида (3,2%) по сравнению с ситаглиптином (15,9%, $p < 0,0001$). Семаглутид превосходил ситаглиптин как по снижению уровня HbA1c, так и по снижению массы тела [44].

В исследовании PIONEER 8 оценивались эффективность, безопасность и переносимость перорального семаглутида (3, 7, 14 мг) по сравнению с плацебо у пациентов с СД 2 типа, получавших стабильную инсулинотерапию. Через 26 недель семаглутид значительно снижал уровень HbA1c на $-0,6$, $-0,9$ и $-1,3\%$ для доз 3, 7 и 14 мг соответственно, по сравнению с $-0,1\%$ в группе плацебо ($p < 0,0001$). Бóльшее количество пациентов достигли уровня HbA1c $<7\%$ при применении семаглутида (58,4% при дозе 14 мг) по сравнению с группой плацебо (6,8%). Снижение массы тела зависело от дозы, максимальное снижение составило $-3,7$ кг при дозе 14 мг ($p < 0,0001$). Реже отмечено использование препаратов для купирования симптомов в группах, получавших семаглутид, и меньшему числу пациентов потребовались дополнительные сахароснижающие препараты по сравнению с группой плацебо. Кроме того, семаглутид улучшил липидный профиль натощак и привел к незначительному увеличению частоты сердечных сокращений [45].

В исследовании PIONEER 9 оценивались безопасность и эффективность перорального семаглутида по сравнению с подкожным лираглутидом у японских пациентов с СД 2 типа. В исследование включены 243 пациента и рандомизированы для получения перорального семаглутида (3, 7 или 14 мг), лираглутида (0,9 мг)

или плацебо. Через 26 недель при пероральном приеме семаглутида уровень HbA1c снижался на -1,1, -1,6 и -1,8% по сравнению с -1,4% при применении лираглутида и -0,4% при применении плацебо. Через 52 недели уровень HbA1c <7,0% достигнут у 80% пациентов, принимавших семаглутид 14 мг, по сравнению с 49% при применении лираглутида. Более значительное снижение веса отмечено при применении семаглутида 14 мг (-2,8 кг), чем при применении лираглутида (+0,4 кг) или плацебо (-1,0 кг). Частота сердечных сокращений незначительно увеличилась во всех группах, получавших антагонисты рецепторов ГПП-1 [46].

В исследовании PIONEER 10, открытом исследовании продолжительностью 52 недели в Японии, сравнивали пероральный семаглутид (3, 7, 14 мг) с подкожным дулаглутидом (0,75 мг) у пациентов с СД 2 типа, у которых уровень сахара в крови не контролировался одним пероральным антигипергликемическим препаратом. После 52 недель применения семаглутида в дозе 14 мг привело к большему снижению HbA1c (-1,8%) по сравнению с дулаглутидом (-1,3%). Уровень HbA1c <6,5% достигнут у 21, 43 и 58% пациентов, принимавших семаглутид в дозах 3, 7 и 14 мг, соответственно, против 41% пациентов, принимавших дулаглутид. Семаглутид в дозе 14 мг также привел к большей потере веса (-1,9 кг), в то время как дулаглутид вызвал его увеличение (+1,1 кг) [47].

В исследовании PIONEER 11 оценивались эффективность и безопасность перорального семаглутида по сравнению с плацебо в преимущественно китайской популяции с СД 2 типа, недостаточно контролируемым только диетой и физическими упражнениями. Исследование проводилось в 52 центрах, 521 участник рандомизирован для получения перорального семаглутида (3, 7 и 14 мг) или плацебо в течение 26 недель. Первичной конечной точкой стало изменение HbA1c, а вторичной — масса тела. Семаглутид значительно снижал HbA1c по сравнению с плацебо для всех доз, при этом снижение варьировалось от -1,0 до -1,5% ($p < 0,001$). Снижение массы тела также стало значительным для доз 7 и 14 мг. Побочные эффекты, в основном желудочно-кишечные, чаще встречались в группе семаглутида, но большинство из них имели от легкой до умеренной степени тяжести. Аналогичные результаты наблюдались в китайской субпопуляции, которая составляла 74,9% участников исследования [48].

В исследовании PIONEER 12 сравнивали пероральный семаглутид с ситаглиптином у китайских пациентов с СД 2 типа, недостаточно контролируемым метформином, в течение 26 недель. Пероральный семаглутид (3, 7 и 14 мг) приводил

к значительно большему снижению HbA1c и массы тела по сравнению с ситаглиптином. Снижение HbA1c составило -0,2, -0,7 и -1,0% для доз семаглутида, в то время как снижение массы тела составило -0,9, -2,3 и -3,3 кг. Большинство побочных эффектов семаглутида представляли собой легкие и умеренные желудочно-кишечные расстройства. Аналогичные результаты отмечены в китайской субпопуляции [49]. Однако, вероятнее, что пероральный семаглутид продемонстрировал безопасность и не меньшую эффективность по сравнению с подкожным семаглутидом и другими агонистами ГПП-1 в клинических исследованиях. Будучи первым пероральным агонистом рецепторов ГПП-1, он предлагает альтернативу для пациентов с СД 2 типа, которые опасаются инъекционных препаратов, но испытывают трудности с достижением целевого уровня HbA1c с помощью существующих пероральных препаратов.

Таким образом, перечисленные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность перорального семаглутида в различных группах пациентов, включая пациентов с СД 2 типа и различными сопутствующими заболеваниями, схемами лечения и географическими регионами. Клинические исследования в рамках программ SUSTAIN и PIONEER предоставляют обширные доказательства эффективности и безопасности семаглутида, независимо от способа его применения — инъекционного или перорального. Исследования SUSTAIN продемонстрировали значительное снижение уровня HbA1c и потерю веса с заметным превосходством над препаратами сравнения, такими как дулаглутид и лираглутид. Семаглутид неизменно превосходил альтернативные методы в улучшении гликемического контроля, особенно в группах пациентов, начиная от лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и заканчивая пациентами, получавшими инсулинотерапию. Программа PIONEER дополнительно подтвердила эффективность перорального семаглутида, предлагая многообещающую альтернативу инъекционной терапии, особенно для пациентов, которые не хотят использовать инъекции, но нуждаются в достижении целевых показателей гликемии. Обе программы подчеркивают потенциал семаглутида в повышении приверженности лечению, снижении уровня HbA1c и содействии потере веса в различных группах пациентов, тем самым укрепляя его роль как ключевого достижения в лечении СД 2 типа.

Ограничения исследования

Небольшой размер выборки в связи с одноцентровым дизайном исследования существенно повышают вероятность недооценки

реального клинического эффекта при статистической интерпретации результатов. Продолжение данного клинического исследования, а также проведение дополнительных клинических и обсервационных исследований с участием большего числа пациентов и увеличением продолжительности наблюдения повысит репрезентативность результатов применения семаглутида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в проведенном клиническом исследовании была подтверждена биоэквивалентность и показан сходный профиль безопасности, включая переносимость, исследуемого препарата Семальтара®, таблетки и препарата сравнения Ребелсас®, таблетки, как в дозировке 3 мг, так и в дозировке 14 мг.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.С. Аметов, Л.А. Балыкова — определение концепции, работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи; И.Е. Шохин — проведение исследования, работа с данными, визуализация; К.Я. Заславская — проведение исследования, работа с данными, визуализация, написание рукописи; Т.Г. Бодрова — проведение исследования, работа с данными, написание черновика рукописи; Л.А. Зорина — определение концепции, работа с данными, написание черновика рукописи; В.С. Щербакова — работа с данными, написание черновика рукописи; Д.В. Куркин — работа с данными, написание черновика рукописи; К.Н. Корянова — работа с данными, написание черновика рукописи; Е.С. Мищенко — работа с данными, написание черновика рукописи; М.Л. Максимов — работа с данными, написание черновика рукописи; А.В. Матвеев — работа с данными, написание черновика рукописи; Л.И. Щербакова — работа с данными, написание черновика рукописи; И.Н. Дьякова — работа с данными, написание черновика рукописи; Е.Д. Козлов — работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи; Д.Н. Андреев — определение концепции, написание рукописи; Ю.Г. Казаишвили — определение концепции, написание рукописи; С.М. Носков — определение концепции, написание рукописи. П.А. Белый — определение концепции, работа с данными, написание черновика 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. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants // *Lancet*. — 2024. — Vol. 404, No. 10467. — P. 2077–2093. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02317-1. Erratum in: *Lancet*. — 2025. — Vol. 405, No. 10485. — P. 1146. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00620-8
2. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // *Lancet*. — 2023. — Vol. 402, No. 10397. — P. 203–234. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6 Erratum in: *Lancet*. — 2023. — Vol. 402, No. 10408. — P. 1132. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02044-5 Erratum in: *Lancet*. — 2025. — Vol. 405, No. 10474. — P. 202. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00053-4
3. Boyle J.P., Thompson T.J., Gregg E.W., Barker L.E., Williamson D.F. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence // *Popul Health Metr*. — 2010. — No. 8. — P. 29. DOI: 10.1186/1478-7954-8-29
4. Lascar N., Brown J., Pattison H., Barnett A.H., Bailey C.J., Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults // *Lancet Diabetes Endocrinol*. — 2018. — Vol. 6, No. 1. — P. 69–80. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30186-9
5. Abel E.D., Gloyn A.L., Evans-Molina C., Joseph J.J., Misra S., Pajvani U.B., Simcox J., Susztak K., Drucker D.J. Diabetes mellitus-Progress and opportunities in the evolving epidemic // *Cell*. — 2024. — Vol. 187, No. 15. — P. 3789–3820. DOI: 10.1016/j.cell.2024.06.029
6. Strati M., Moustaki M., Psaltopoulou T., Vryonidou A., Paschou S.A. Early onset type 2 diabetes mellitus: an update // *Endocrine*. — 2024. — Vol. 85, No. 3. — P. 965–978. DOI: 10.1007/s12020-024-03772-w
7. Farilla L., Hui H., Bertolotto C., Kang E., Bulotta A., Di Mario U., Perfetti R. Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats // *Endocrinology*. — 2002. — Vol. 143, No. 11. — P. 4397–4408. DOI: 10.1210/en.2002-220405
8. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists // *Diabetes Obes Metab*. — 2016. — Vol. 18, No. 4. — P. 317–332. DOI: 10.1111/dom.12596
9. Lim G.E., Huang G.J., Flora N., LeRoith D., Rhodes C.J.,

- Brubaker P.L. Insulin regulates glucagon-like peptide-1 secretion from the enteroendocrine L cell // *Endocrinology*. – 2009. – Vol. 150, No. 2. – P. 580–591. DOI: 10.1210/en.2008-0726
10. Marx N., Husain M., Lehrke M., Verma S., Sattar N. GLP-1 Receptor Agonists for the Reduction of Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes // *Circulation*. – 2022. – Vol. 146, No. 24. P. 1882–1894. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059595
11. Nauck M.A., Meier J.J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? // *Eur J Endocrinol*. – 2019. – Vol. 181, No. 6. – P. R211–R234. DOI: 10.1530/EJE-19-0566
12. Dungan K.M., Povedano S.T., Forst T., González J.G., Atisso C., Sealls W., Fahrbach J.L. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384, No. 9951. – P. 1349–1357. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60976-4 Erratum in: *Lancet*. – 2014. – Vol. 384, No. 9951. – P. 1348.
13. Ahmann A.J., Capehorn M., Charpentier G., Dotta F., Henkel E., Lingvay I., Holst A.G., Annett M.P., Aroda V.R. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41, No. 2. – P. 258–266. DOI: 10.2337/dc17-0417
14. Capehorn M.S., Catarig A.M., Furberg J.K., Janez A., Price H.C., Tadayon S., Vergès B., Marre M. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10) // *Diabetes Metab*. – 2020. – Vol. 46, No. 2. – P. 100–109. DOI: 10.1016/j.diabet.2019.101117
15. Шестакова М.В. Лираглутид – возможности комплексного терапевтического подхода в терапии СД 2 типа // *Сахарный диабет*. – 2009. – Т. 12, №5. – С. 3–6. DOI: 10.14341/2072-0351-5807. EDN: QIZFNH
16. Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Морковин Е.И., Петров В.И., Стрыгин А.В., Корянова К.Н., Горбунова Ю.В., Колосов Ю.А., Иванова О.В., Павлова Е.В., Джавахян М.А., Заборовский А.В., Сапарова В.Б., Макаренко И.Е., Драй Р.И., Чумаченко А.Н. Физиология и фармакология рецептора глюкагоноподобного пептида-1 // *Фармация и фармакология*. – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 347–380. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-347-380. EDN: XFDHKA
17. Аметов А.С., Шохин И.Е., Рогожина Е.А., Бодрова Т.Г., Невретдинова М.Е., Белый П.А., Заславская К.Я., Щербакова В.С., Куркин Д.В., Корянова К.Н., Мищенко Е.С., Кесова Э.Ю., Козлов Е.Д., Самошкина Е.С., Андреев Д.Н., Казашвили Ю.Г., Носков С.М., Балыкова Л.А. Сравнительный анализ физико-химических свойств, биоэквивалентности, безопасности и переносимости отечественного семаглутида // *Фармация и фармакология*. – 2023. – Т. 11, №4. – С. 324–346. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-324-346. EDN: PABLBC
18. Chincholkar A., Khobragade D., Pathak S. US FDA Regulatory Framework for Generic Peptides Referring to rDNA Origin Reference Products // *J. Pharm. Res. Int*. – 2022. – Vol. 34, No. 41A. – P. 44–49. DOI: 10.9734/jpri/2022/v34i41A36276
19. Młynarska E., Czarnik W., Dzieża N., Jędraszak W., Majchrowicz G., Prusinowski F., Stabrawa M., Rysz J., Franczyk B. Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications // *Int J Mol Sci*. – 2025. – Vol. 26, No. 3. – P. 1094. DOI: 10.3390/ijms26031094
20. Lau J., Bloch P., Schäffer L., Pettersson I., Spetzler J., Kofoed J., Madsen K., Knudsen L.B., McGuire J., Steensgaard D.B., Strauss H.M., Gram D.X., Knudsen S.M., Nielsen F.S., Thygesen P., Reedtz-Runge S., Kruse T. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide // *J Med Chem*. – 2015. – Vol. 58, No. 18. – P. 7370–7380. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00726
21. Buckley S.T., Bækdal T.A., Vegge A., Maarbjerg S.J., Pyke C., Ahnfelt-Rønne J., Madsen K.G., Schéele S.G., Alanentalo T., Kirk R.K., Pedersen B.L., Skyggebjerg R.B., Benie A.J., Strauss H.M., Wahlund P.O., Bjerregaard S., Farkas E., Fekete C., Søndergaard F.L., Borregaard J., Hartoft-Nielsen M.L., Knudsen L.B. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist // *Sci Transl Med*. – 2018. – Vol. 10, No. 467. – P. eaar7047. DOI: 10.1126/scitranslmed.aar7047
22. Twarog C., Fattah S., Heade J., Maher S., Fattal E., Brayden D.J. Intestinal Permeation Enhancers for Oral Delivery of Macromolecules: A Comparison between Salcaprozate Sodium (SNAC) and Sodium Caprate (C₁₀) // *Pharmaceutics*. – 2019. – Vol. 11, No. 2. – P. 78. DOI: 10.3390/pharmaceutics11020078
23. Granhall C., Søndergaard F.L., Thomsen M., Anderson T.W. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects with Renal Impairment // *Clin Pharmacokinet*. – 2018. – Vol. 57, No. 12. – P. 1571–1580. DOI: 10.1007/s40262-018-0649-2
24. Rosenstock J., Allison D., Birkenfeld A.L., Blicher T.M., Deenadayalan S., Jacobsen J.B., Serusclat P., Violante R., Watada H., Davies M. PIONEER 3 Investigators. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonyleurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2019. Vol. 321, No. 15. – P. 1466–1480. DOI: 10.1001/jama.2019.2942
25. Bækdal T.A., Breitschaft A., Donsmark M., Maarbjerg S.J., Søndergaard F.L., Borregaard J. Effect of Various Dosing Conditions on the Pharmacokinetics of Oral Semaglutide, a Human Glucagon-Like Peptide-1 Analogue in a Tablet Formulation // *Diabetes Ther*. – 2021. – Vol. 12, No. 7. – P. 1915–1927. DOI: 10.1007/s13300-021-01078-y
26. Jensen L., Helleberg H., Roffel A., van Lier J.J., Bjørnsdottir I., Pedersen P.J., Rowe E., Derving Karsbøl J., Pedersen M.L. Absorption, metabolism and excretion of the GLP-1 analogue semaglutide in humans and nonclinical species // *Eur J Pharm Sci*. – 2017. – Vol. 104. – P. 31–41. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.03.020
27. Jensen L., Kupcova V., Arold G., Pettersson J., Hjerpested J.B. Pharmacokinetics and tolerability of semaglutide in people with hepatic impairment // *Diabetes Obes Metab*. – 2018. – Vol. 20, No. 4. – P. 998–1005. DOI: 10.1111/dom.13186
28. Bækdal T.A., Thomsen M., Kupčová V., Hansen C.W., Anderson T.W. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects With Hepatic Impairment // *J Clin Pharmacol*. – 2018. – Vol. 58, No. 10. – P. 1314–1323. DOI: 10.1002/jcph.1131

29. Sorli C., Harashima S.I., Tsoukas G.M., Unger J., Karsbøl J.D., Hansen T., Bain S.C. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5, No. 4. – P. 251–260. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X
30. Åhrén B., Masmiquel L., Kumar H., Sargin M., Karsbøl J.D., Jacobsen S.H., Chow F. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5, No. 5. – P. 341–354. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X
31. Ahmann A.J., Capehorn M., Charpentier G., Dotta F., Henkel E., Lingvay I., Holst A.G., Annett M.P., Aroda V.R. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41, No. 2. – P. 258–266. DOI: 10.2337/dc17-0417
32. Aroda V.R., Bain S.C., Cariou B., Piletič M., Rose L., Axelsen M., Rowe E., DeVries J.H. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5, No. 5. – P. 355–366. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2
33. Rodbard H.W., Lingvay I., Reed J., de la Rosa R., Rose L., Sugimoto D., Araki E., Chu P.L., Wijayasinghe N., Norwood P. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2018. – Vol. 103, No. 6. – P. 2291–2301. DOI: 10.1210/jc.2018-00070
34. Pratley R.E., Aroda V.R., Lingvay I., Lüdemann J., Andreassen C., Navarra A., Viljoen A; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – Vol. 6, No. 4. – P. 275–286. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X
35. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A., Lingvay I., Rosenstock J., Seufert J., Warren M.L., Woo V., Hansen O., Holst A.G., Pettersson J., Vilsbøll T. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375, No. 19. – P. 1834–1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141
36. Lingvay I., Catarig A.M., Frias J.P., Kumar H., Lausvig N.L., le Roux C.W., Thielke D., Viljoen A., McCrimmon R.J. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7, No. 11. – P. 834–844. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30311-0
37. Zinman B., Bhosekar V., Busch R., Holst I., Ludvik B., Thielke D., Thrasher J., Woo V., Philis-Tsimikas A. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7, No. 5. – P. 356–367. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30066-X. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7, No. 5. – P. e5. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30109-3. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7, No. 8. – P. e20. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30220-7. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019. – Vol. 7, No. 11. – P. e22. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30323-7
38. Capehorn M.S., Catarig A.M., Furberg J.K., Janez A., Price H.C., Tadayon S., Vergès B., Marre M. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10) // *Diabetes Metab.* – 2020. – Vol. 46, No. 2. – P. 100–109. DOI: 10.1016/j.diabet.2019.101117
39. Granhall C., Donsmark M., Blicher T.M., Golor G., Søndergaard F.L., Thomsen M., Bækdal T.A. Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of the Novel Oral Human GLP-1 Analogue, Oral Semaglutide, in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes // *Clin Pharmacokinet.* – 2019. – Vol. 58, No. 6. – P. 781–791. DOI: 10.1007/s40262-018-0728-4
40. Davies M., Pieber T.R., Hartoft-Nielsen M.L., Hansen O.K.H., Jabbour S., Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial // *JAMA.* – 2017. – Vol. 318, No. 15. – P. 1460–1470. DOI: 10.1001/jama.2017.14752
41. Aroda V.R., Rosenstock J., Terauchi Y., Altuntas Y., Lalic N.M., Morales Villegas E.C., Jeppesen O.K., Christiansen E., Hertz C.L., Haluzík M.; PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42, No. 9. – P. 1724–1732. DOI: 10.2337/dc19-0749
42. Rodbard H.W., Rosenstock J., Canani L.H., Deerochanawong C., Gumprecht J., Lindberg S.Ø., Lingvay I., Søndergaard A.L., Treppendahl M.B., Montanya E.; PIONEER 2 Investigators. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42, No. 12. – P. 2272–2281. DOI: 10.2337/dc19-0883
43. Pratley R., Amod A., Hoff S.T., Kadowaki T., Lingvay I., Nauck M., Pedersen K.B., Saugstrup T., Meier J.J.; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet.* – 2019. – Vol. 394, No. 10192. – P. 39–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1. Erratum in: *Lancet.* – 2019. – Vol. 394, No. 10192. – P. e1. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31519-3
44. Pieber T.R., Bode B., Mertens A., Cho Y.M., Christiansen E., Hertz C.L., Wallenstein S.O.R., Buse J.B.; PIONEER 7 investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7, No. 7. – P. 528–539. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30194-9. Erratum in: *Lancet*

- Diabetes Endocrinol. – 2019. – Vol. 7, No. 9. – P. e21. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30247-5
45. Zinman B., Aroda V.R., Buse J.B., Cariou B., Harris S.B., Hoff S.T., Pedersen K.B., Tarp-Johansen M.J., Araki E.; PIONEER 8 Investigators. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42, No. 12. – P. 2262–2271. DOI: 10.2337/dc19-0898
46. Yamada Y., Katagiri H., Hamamoto Y., Deenadayalan S., Navarria A., Nishijima K., Seino Y.; PIONEER 9 investigators. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8, No. 5. – P. 377–391. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30075-9
47. Yabe D., Nakamura J., Kaneto H., Deenadayalan S., Navarria A., Gislum M., Inagaki N.; PIONEER 10 Investigators. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8, No. 5. – P. 392–406. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30074-7
48. Wang W., Bain S.C., Bian F., Chen R., Gabery S., Huang S., Jensen T.B., Luo B., Yuan G., Ning G.; PIONEER 11 investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy vs placebo in a predominantly Chinese population with type 2 diabetes (PIONEER 11): a double-blind, Phase IIIa, randomised trial // *Diabetologia*. – 2024. – Vol. 67, No. 9. – P. 1783–1799. DOI: 10.1007/s00125-024-06142-3
49. Ji L., Agesen R.M., Bain S.C., Fu F., Gabery S., Geng J., Li Y., Lu Y., Luo B., Pang W., Tao Y.; PIONEER 12 investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide vs sitagliptin in a predominantly Chinese population with type 2 diabetes uncontrolled with metformin: PIONEER 12, a double-blind, Phase IIIa, randomised trial // *Diabetologia*. – 2024. – Vol. 67, No. 9. – P. 1800–1816. DOI: 10.1007/s00125-024-06133-4

АВТОРЫ

Аметов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема», ФГАОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заслуженный деятель науки РФ. ORCID ID: 0000-0002-7936-7619. E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Балыкова Лариса Александровна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой педиатрии, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-2290-0013. E-mail: larisabalykova@yandex.ru

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

Шохин Игорь Евгеньевич — доктор фармацевтических наук, генеральный директор ООО «Центр Фармацевтической Аналитики», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-1185-8630. E-mail: i.shohin@cpha.ru

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

Зорина Ларина Анатольевна — кандидат медицинских наук, клинический фармаколог, акушер-гинеколог, врач-диетолог, преподаватель кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. ORCID ID: 0009-0006-4544-5486. E-mail: slarisa@bk.ru

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

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

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 ФГАОУ 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

Максимов Максим Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения, заведующий кафедрой фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования ФГАОУ 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, ФГАОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6636-3950. E-mail: avmcsmu@gmail.com

Щербакowa 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

Козлов Евгений Дмитриевич — старший преподаватель кафедры амбулаторно-поликлинической терапии медицинского института, ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0001-8373-6109. E-mail: dr.kozlov@yandex.ru

Андреев Дмитрий Николаевич —

кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4007-7112. E-mail: dna-mit8@mail.ru

Казаишвили Юрий Георгиевич — кандидат биологических наук, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0826-4177. E-mail: ykaza@bk.ru

Носков Сергей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; терапевт, главный исследователь ГБУЗ ЯО «КБ № 3», Ярославль, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3456-9409. E-mail: Noskov03@gmail.com

Белый Петр Александрович — доктор медицинских наук, профессор 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 616.12-005.4



Оценка влияния препарата семаглутид на некоторые факторы сердечно-сосудистого риска у медицинских работников с избыточной массой тела или ожирением. Программа «Начни с себя»: пострегистрационное одноцентровое проспективное исследование рутинной клинической практики

Л.А. Балыкова¹, В.В. Столярова¹, Д.А. Орлова¹, С.В. Шокина¹, М.В. Есина¹, Е.И. Ямашкина¹,
Т.А. Сурина¹, Л.А. Зорина², В.С. Щербакова³, К.Я. Заславская¹, П.А. Белый⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Россия, 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д.68

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д.28

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д.4

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

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Получена 20.03.2026

После рецензирования 15.06.2026

Принята к печати 07.07.2026

Цель. Провести оценку влияния препарата семаглутид на некоторые факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением.

Материал и методы. В исследование включено 50 человек: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет, пациенты с избыточной массой тела (ИМТ $\geq$ 27 и <30) и ожирением (ИМТ $\geq$ 30), в сочетании с хотя бы одним сопутствующим заболеванием (предиабет или сахарный диабет 2 типа), артериальная гипертензия, дислипидемия, синдром обструктивного апноэ во сне или сердечно-сосудистые заболевания. Пациентам вводился препарат семаглутид (Велгия®) подкожно 1 раз в неделю, проводилось клиническое обследование, включающее: опрос, измерение артериального давления, оценку антропометрических данных (рост, масса тела, ИМТ, окружности талии и окружности бёдер), оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, проведение биохимического анализа крови (в т.ч. липидограммы), регистрация нежелательных явлений.

Результаты. Отмечено достоверное снижение массы тела, ИМТ, окружности талии и бёдер через 12 нед терапии препаратом семаглутид. К 24 нед продолжилось устойчивое снижение данных показателей. Через 6 месяцев применения препарата семаглутид выявлены положительные изменения в липидном спектре: снижение общего холестерина на 8,27% за счёт снижения холестерина не-ЛПВП, холестерина ЛПНП — на 12,73%, тиреоглобулина — на 13,09%, индекса атерогенности — на 1,83%. Терапия препаратом Велгия® в течение 6 мес привела к снижению расчётного 10-летнего сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE2 на 18,6%. При анализе данных антропометрии, биохимического анализа крови отмечено достоверное снижение показателей, что свидетельствует о снижении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ожирением.

Для цитирования: Л.А. Балыкова, В.В. Столярова, Д.А. Орлова, С.В. Шокина, М.В. Есина, Е.И. Ямашкина, Т.А. Сурина, Л.А. Зорина, В.С. Щербакова, К.Я. Заславская, П.А. Белый. Оценка влияния препарата семаглутид на некоторые факторы сердечно-сосудистого риска у медицинских работников с избыточной массой тела или ожирением. Программа «Начни с себя»: пострегистрационное одноцентровое проспективное исследование рутинной клинической практики. *Фармация и фармакология*. 2026;14(4):410-422. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-410-422

© Л.А. Балыкова, В.В. Столярова, Д.А. Орлова, С.В. Шокина, М.В. Есина, Е.И. Ямашкина, Т.А. Сурина, Л.А. Зорина, В.С. Щербакова, К.Я. Заславская, П.А. Белый, 2026

For citation: L.A. Balykova, V.V. Stolyarova, D.A. Orlova, S.V. Shokina, M.V. Esina, E.I. Yamashkina, T.A. Surina, L.A. Zorina, V.S. Shcherbakova, K.Ya. Zaslavskaya, P.A. Bely. Evaluation of the Effect of Semaglutide on Certain Cardiovascular Risk Factors in Overweight or Obese Healthcare Workers. The "Start with Yourself" Program: A Post-registration, Single-center, Prospective Study of Routine Clinical Practice. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(4):410-422. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-410-422

Заключение. На фоне терапии препаратом семаглутид не наблюдалось клинически значимых изменений в показателях функции печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин), поджелудочной железы (амилаза), почек (креатинин, мочеви́на, СКФ) и маркеров системного воспаления (СРБ). При этом отмечено достоверное снижение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) и концентрации мочевой кислоты в крови. Зарегистрированные нежелательные явления (преимущественно со стороны ЖКТ: тошнота, дискомфорт в эпигастрии) носили временный и умеренный характер. Сердечно-сосудистых событий в период применения препарата семаглутид не отмечено.

Ключевые слова: семаглутид; сахарный диабет; ожирение; агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; атеросклероз; предиабет

Список сокращений: ИМТ — индекс массы тела; ОХС — общий холестерин; ХС — холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности;; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок; СД2 — сахарный диабет 2 типа; арГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; MACE — риск серьезных сердечно-сосудистых событий; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ГПН — глюкоза плазмы натощак; ОИМ — острый инфаркт миокарда

Evaluation of the Effect of Semaglutide on Certain Cardiovascular Risk Factors in Overweight or Obese Healthcare Workers. The “Start with Yourself” Program: A Post-registration, Single-center, Prospective Study of Routine Clinical Practice

L.A. Balykova¹, V.V. Stolyarova¹, D.A. Orlova¹, S.V. Shokina¹, M.V. Esina¹, E.I. Yamashkina¹,
T.A. Surina¹, L.A. Zorina², V.S. Shcherbakova³, K.Ya. Zaslavskaya¹, P.A. Bely⁴

¹ National Research Ogarev Mordovia State University,
68, Bolshevistskaya Str., Saransk, Russia, 430005

² Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies,
28 Orekhovy Blvd, Moscow, Russia, 115682

³ Tver State Medical University,
4 Sovetskaya Str., Tver, Russia, 170100

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

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Received 20 March 2026

After peer review 15 June 2026

Accepted 07 July 2026

The aim. To evaluate the effect of semaglutide on certain cardiovascular risk factors in patients with obesity.

Materials and methods. The study included 50 individuals: men and women aged 18 to 65 years, patients with overweight (BMI ≥ 27 and < 30) and obesity (BMI ≥ 30), combined with at least one comorbidity (prediabetes or type 2 diabetes mellitus), arterial hypertension, dyslipidemia, obstructive sleep apnea syndrome, or cardiovascular disease. Patients received subcutaneous semaglutide (Velgia®) once a week. Clinical examination was performed, including: interview, blood pressure measurement, anthropometric data assessment (height, weight, BMI, waist circumference, and hip circumference), cardiovascular risk assessment using the SCORE scale, biochemical blood analysis (including lipid profile), and adverse event registration.

Results. A significant decrease in body weight, BMI, waist circumference, and hip circumference was observed after 12 weeks of semaglutide therapy. By 24 weeks, a sustained reduction in these indicators continued. After 6 months of semaglutide use, positive changes in the lipid profile were identified: a decrease in total cholesterol by 8.27 % due to a decrease in non-HDL cholesterol, LDL cholesterol by 12.73 %, triglycerides by 13.09 %, and the atherogenic index by 1.83 %. Velgia® therapy for 6 months led to a reduction in the calculated 10-year cardiovascular risk according to the SCORE2 scale by 18.6 %. Analysis of anthropometric and biochemical blood data showed a significant decrease in indicators, indicating a reduced risk of cardiovascular events in patients with obesity.

Conclusion. During semaglutide therapy, no clinically significant changes were observed in liver function parameters (ALT, AST, ALP, bilirubin), pancreas (amylase), kidneys (creatinine, urea, GFR), and systemic inflammation markers (CRP). However, a significant decrease in transaminase activity (ALT, AST) and blood uric acid concentration was noted. The registered adverse events (primarily gastrointestinal: nausea, epigastric discomfort) were temporary and moderate in nature. No cardiovascular events were observed during the use of semaglutide.

Keywords: semaglutide; diabetes mellitus; obesity; glucagon-like peptide-1 receptor agonist; atherosclerosis; prediabetes
Abbreviations: BMI — body mass index; TC — total cholesterol; HDLs — high-density lipoproteins; LDLs — low-density lipoproteins; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; ALP — alkaline phosphatase; GFR — glomerular filtration rate; CRP — C-reactive protein; T2DM — type 2 diabetes mellitus; GLP-1 RAs — glucagon-like peptide-1 receptor agonists; MACE — major adverse cardiovascular events; CVD — cardiovascular disease; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; FPG — fasting plasma glucose; MI — myocardial infarction.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением и дисфункцией жировой ткани [1]. Ожирение является важным фактором риска многих коморбидных состояний, в первую очередь сахарного диабета 2 типа (СД 2), сердечно-сосудистых, а также ряда онкологических, желудочно-кишечных, скелетно-мышечных заболеваний и психологических проблем [2]. Повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является наиболее распространённой причиной смертности у пациентов с ожирением [3].

В Российской Федерации по состоянию на 2016 год доля лиц с избыточной массой тела составила 62,0%, с ожирением — 26,2% [4]. На материале обследования представительной выборки населения 35–74 лет, проживающего в 15 регионах РФ, в рамках исследования «ЭССЕ-РФ» выполнено 3 фазы проспективных исследований [5]. В третьем обследовании («ЭССЕ-РФ3») показана частота избыточной массы тела (МТ) — 44,0 и 33,7%, ожирения — 30,0 и 39,5%, абдоминального ожирения — 30,9 и 55,1% среди мужчин и женщин, соответственно [6].

На фоне имеющегося ожирения у пациентов прогрессирует коморбидная патология: кардиометаболические нарушения (СД 2, гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, инсульт, гипертоническая болезнь) и неметаболические заболевания (гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, злокачественные новообразования, повреждение опорно-двигательного аппарата, нарушение режима сна и бодрствования, депрессивные расстройства), что достоверно приводит к сокращению средней продолжительности жизни [7].

Низкая эффективность лечения ожирения, несмотря на финансовые затраты, актуализирует пересмотр существующих подходов, разработку новых методов лечения и лекарственных препаратов, основанных на более глубоком понимании патогенетических основ ожирения [8].

Традиционные терапевтические подходы демонстрируют ограниченную эффективность в отношении снижения массы тела и сердечно-сосудистых исходов в долгосрочной перспективе. Появление и внедрение в клиническую практику препаратов на основе механизма действия инкретинов ознаменовало новую эру в лечении метаболических заболеваний. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и, впоследствии двойные и мультиагонисты, оказывают комплексное воздействие на ключевые патофизиологические звенья СД 2 и ожирения [9–11].

Семаглутид — новейший арГПП-1, одобренный Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством

лекарственных средств (EMA) для длительного лечения ожирения в 2021 году. Одобрение семаглутида в дозировке 2,4 мг в неделю для снижения массы тела основано на результатах программы исследований STEP (1–8) [12]. При этом, исследование STEP 4 продемонстрировало положительный эффект длительного лечения семаглутидом для снижения массы тела [13].

В лечении ожирения крайне важно определять индивидуальные цели для каждого пациента, выходя за рамки простого снижения веса [14]. Исследование SELECT доказало, что препарат в дозе 2,4 мг снижает риск серьёзных сердечно-сосудистых событий (MACE) на 20% у пациентов с ожирением и установленными ССЗ, но без сахарного диабета [15]. Эти результаты позволили зарегистрировать новое показание для семаглутида — снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ожирением.

Таким образом, исследование влияния препарата семаглутида на основные показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением является актуальным.

ГК «ПРОМОМЕД» разработала программу «Начни с себя» для поддержки врачей и заботы об их собственном здоровье и благополучии, которое напрямую связано со здоровьем пациентов. В рамках этой программы и было реализовано данное исследование.

ЦЕЛЬ. Провести оценку влияния препарата семаглутида (Велгия®) на некоторые факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Выполнено пострегистрационное одноцентровое проспективное исследование с минимальной интервенцией в рутинной клинической практике.

Условия проведения

и продолжительность исследования

Исследование проведено с 05.05.2025 по 31.01.2026 на базе ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» и ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница № 4». Саранск, Республика Мордовия, Россия. Общая продолжительность исследования для каждого добровольца составила не более 171 дня (с учетом периода скрининга). Все пациенты завершили исследование полностью в соответствии с утвержденным Протоколом исследования.

Объекты исследования

и критерии соответствия

В «исследование эффективности и безопасности российского аналога человеческого ГПП-1 длительного действия препарата Велгия®

(семаглутид) в рутинной клинической практике в Республике Мордовия: «Республиканская программа профилактики рисков атеросклерозопосредованных сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета у медицинских работников с избыточной массой тела (ИМТ 27–30) или ожирением (ИМТ $\geq$ 30)», включено 50 человек.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет, пациенты с избыточной массой тела (ИМТ $\geq$ 27 и <30) и ожирением (ИМТ $\geq$ 30), в сочетании с хотя бы одним сопутствующим заболеванием (предиабет или СД 2, артериальная гипертензия, дислипидемия, синдром обструктивного апноэ во сне или сердечно-сосудистые заболевания), добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: возраст младше 18 лет и старше 65 лет, онкологические заболевания, тяжелая патология легких, печени и почек в стадии декомпенсации.

Методология исследования

Врачи-исследователи проводили скрининг пациентов в соответствии с критериями включения/невключения. Проводили антропометрию (измерение роста, массы тела, окружности талии, окружности бедер), расчёт ИМТ; сбор жалоб и анамнеза; физикальный осмотр (включая измерение АД, ЧСС); расчёт сердечно-сосудистого риска (индекс SCORE2-Diabetes/SCORE/SCOREII) по калькулятору MDCalc; оценку качества жизни в соответствии с опросниками EQ 5D-3L; оценку результатов биохимического анализа крови (глюкоза плазмы натощак, инсулин, индекс HOMA-IR, HbA1c, креатинин с расчётом СКФ, билирубин, мочевины, С-реактивный белок, мочевая кислота, АЛТ, АСТ, ЩФ, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), проведенного с помощью автоматического биохимического анализатора AU480 (Beckman Coulter, США).

Пациенты получали препарат семаглутид (Велгия®) подкожно один раз в неделю независимо от времени суток в область живота, бедра или верхней части плеча независимо от приема пищи. Начальная доза — 0,25 мг 1 раз в нед, дозу увеличивали в течение 16 нед, начиная с дозы 0,25 мг до поддерживающей терапевтической дозы 2,4 мг 1 раз в нед. Участие в исследовании длилось 24 недели с даты визита 1. Всего в исследовании было 6 визитов, включая скрининг, титрование дозы, лечение и наблюдение. Во время каждого визита исследователь заполнял форму карты пациента, формы опросников пациента на бумажном носителе. При обнаружении нежелательных явлений во время исследования исследователь заполнял отчет о нежелательных явлениях.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании Локального этического комитета Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (протокол № 137 от 28.02.2025).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программы Jamovi 2.6.44. Оценку нормальности распределения выполняли на основании критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении оценивали средние показатели (M) и стандартная ошибка среднего (m). При распределении, отличном от нормального, оценивали медиану (Me) и межквартильный размах [Q1; Q3]. Достоверность различий определялась по t-тесту парных выборок Стьюдента при нормальном распределении, при распределении, отличном от нормального, — по критерию Уилкоксона. Сравнение совокупностей по качественным признакам проводили по критерию хи-квадрат. Критический уровень статистической значимости принимали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Популяция

В исследуемую группу включены 50 пациентов: мужчины 4 (8%) и женщины 46 (92%) в возрасте 22–65 лет (средний возраст составил $46,06 \pm 1,42$ лет) на момент подписания информированного согласия, с подтверждённым избытком массы тела и ожирением. Длительность ожирения или избыточной массы тела от 5 до 35 лет в среднем на момент включения в исследование — $15,36 \pm 1,08$ лет (Табл. 1).

Лишь у 8 (16%) пациентов не отмечено сопутствующей патологии. У 24 (48%) выявлено более двух сопутствующих заболеваний. Структура сопутствующей патологии представлена следующим образом: артериальная гипертензия — 23 (46%) пациента, СД2 — 8 (16%), предиабет — 8 (16%), заболевания опорно-двигательного аппарата — 6 (12%), гипотиреоз — 5 (10%), по 2 (4%) — железодефицитная анемия, хронический панкреатит, варикозная болезнь нижних конечностей, хроническая сердечная недостаточность, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит — 1 (2%) (см. Табл. 1).

Курение как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска отмечено у 5 пациентов (10%). На 1 визите сердечно-сосудистый риск оценен как низкий у 11 (22%) пациентов, умеренный — у 7 (14%), высокий — у 20 (40%) и очень высокий — у 12 (24%) исследуемых. Значение (SCORE) 10-летнего риска ССЗ составило $4,85 [2,00; 9,13]\%$.

Средний уровень систолического артериального давления (САД) на момент включения в исследование составил $127,74 \pm 1,82$ мм рт.ст., диастолического (ДАД) — $80,34 \pm 1,28$ мм. рт.ст.

Уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) составил $5,80 \pm 0,22$ ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) — $5,30 \pm 0,18\%$.

Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) составила $32,90 \pm 2,57$ Ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) — $24,09 \pm 1,35$ Ед/л. В 80% активность АЛТ превышала референсные значения, в 8% выявлено повышение АСТ.

В 18% случаев выявлялась гиперурикемия, в 2% случаев — повышение мочевины (средний уровень составил соответственно $315,02 \pm 11,38$ и $5,53 \pm 0,17$ ммоль/л). Уровень билирубина и амилазы не превышал референсные значения. Средний уровень билирубина составил $9,95 \pm 0,44$ мкмоль/л, амилазы — $38,57 \pm 1,79$ Ед/л.

У 14% пациентов отмечено повышение С-реактивного белка (СРБ). Медиана СРБ в исследуемой группе составила 1,65 [0,20; 3,35].

При исследовании средний уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанный по формуле CKD-EPI, составил $82,39 \pm 1,91$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ СКФ менее 90 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ имели 64% обследуемых, менее 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ — 8%.

Нарушения липидного спектра зафиксированы у большинства обследованных пациентов. Наиболее распространёнными отклонениями стали гиперхолестеринемия и повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Гиперхолестеринемия выявлена у 32 (64%) пациентов со средним уровнем общего холестерина (ОХС) $5,57 \pm 0,15$ ммоль/л. Повышение ХС ЛПНП наблюдалось у 34 (68%), среднее значение достигло $3,85 \pm 0,14$ ммоль/л. Гипертриглицеридемия диагностирована у 16 (32%), при среднем уровне триглицеридов $1,91 \pm 0,17$ ммоль/л. Гипо-альфа-липопротеинемия (снижение ХС ЛПВП) отмечалась у 17 (34%) пациентов со средним значением $1,19 \pm 0,03$ ммоль/л. Индекс атерогенности повышен более чем у половины пациентов (56%, $n=28$) и в среднем составил $3,82 \pm 0,40$.

Динамика антропометрических показателей пациентов

Отмечено достоверное снижение массы тела, ИМТ, окружности талии и бедер через 12 нед терапии препаратом семаглутид. К 24 нед продолжилось устойчивое снижение данных показателей.

Через 12 нед терапии масса тела в среднем снижалась на 6,65 кг, через 24 нед — на 12,0 кг, что составило 6,71 и 11,3% соответственно, а ИМТ снижался на 2,50 и 4,33 кг/м² соответственно. Среднее снижение окружности талии составило 4 см к 12 нед и 7,65 см к 24 нед, окружности бедер — на 4 и 9 см соответственно (Табл. 2).

Уже к 12 нед терапии семаглутидом на фоне значимых изменений массы тела исследуемых,

зафиксировано перераспределение пациентов в сторону менее тяжелых категорий ожирения: число пациентов с избыточной массой тела увеличилось до 5 (10,2%), тогда как количество исследуемых с ожирением III степени снизилось в 2 раза по сравнению с исходным уровнем и составило 20,4% ($n=10$) (Рис. 1).

К 24 нед применения семаглутида общая доля пациентов, сохраняющих ожирение любой степени, составила 75% ($n=36$). Выявлено дальнейшее улучшение антропометрических показателей: нормализация массы тела (ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$) достигнута у 2 (4,2%) пациентов, еще 9 (18,8%), исходно имевших ожирение, перешли в группу избыточной массы тела. Наиболее выраженное снижение отмечено в группах тяжелого ожирения: доля пациентов с ожирением II степени уменьшилась на 7%, с ожирением III степени — на 23,2% относительно исходных значений (Рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о дозозависимом и «время-зависимом» эффекте препарата, наиболее выраженном у пациентов с тяжелыми формами ожирения. Применение семаглутида в течение 24 нед позволило достичь редукции массы тела, достаточной для выхода из категории ожирения у каждого четвертого пациента ($n=12$).

Динамика артериального давления

Исходно и на протяжении 6 мес терапии семаглутидом у пациентов сохранялся стабильный и хорошо контролируемый уровень артериального давления. Показатели САД, начиная с 4 визита, и ДАД к 6 визиту, достоверно снижались и соответствовали целевому значению, включая пациентов с артериальной гипертензией (Рис. 2).

Динамика биохимических показателей крови

Исходно активность трансаминаз превышала референсные значения, но не превышала 3-кратного увеличения от нормы — АЛТ у 10 пациентов (20,8%) и АСТ у 4 (8,3%). Через 6 мес применения семаглутида активность АЛТ превышала норму лишь у 2 (4%, $p < 0,05$), активность АСТ у всех пациентов определялась в пределах нормы ($p < 0,05$). Уровень трансаминаз достоверно снижался: АЛТ с $32,65 \pm 2,63$ до $22,09 \pm 1,36$ Ед/л — на 32,4% и АСТ с $24,10 \pm 1,39$ до $18,40 \pm 0,72$ Ед/л — на 23,7% (Табл. 3).

Уровень щелочной фосфатазы, билирубина, амилазы, мочевины и креатинина через 6 мес применения препарата семаглутида не отличался от исходных показателей и не выходили за пределы соответствующих референсных значений. Средний уровень щелочной фосфатазы составил $157,68 \pm 6,44$ Ед/л, билирубина — $10,75 \pm 0,69$ мкмоль/л, амилазы — $42,60 \pm 2,98$ Ед/л, мочевины — $5,07 \pm 0,19$ ммоль/л (см. Табл. 3).

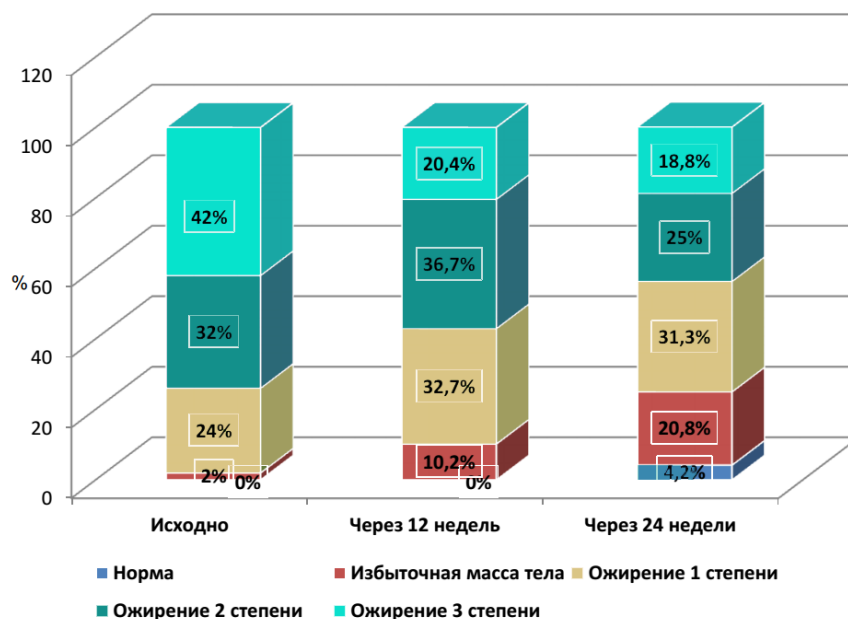


Рисунок 1 — Динамика ожирения по индексу массы тела на фоне применения препарата семаглутида.

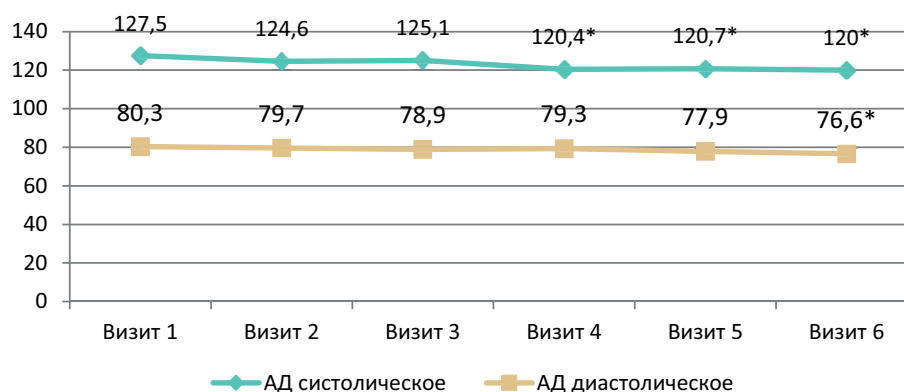


Рисунок 2 — Динамика систолического и диастолического артериального давления на фоне применения препарата семаглутида.

Примечание: * — отличия достоверны при $p < 0,05$.

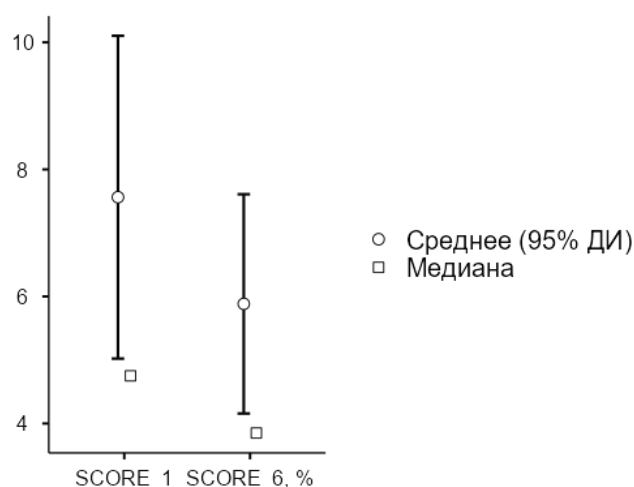


Рисунок 3 — Сердечно-сосудистый риск по SCORE через 6 месяцев терапии препаратом семаглутида ($n=48$).

Примечание: отсутствующие значения исключены попарно.

Таблица 1 — Клиническая характеристика исследуемой группы

Характеристика	Всего (n=50)
Возраст, (M±m), лет	46,06±1,42
Пол	
Женский, n (%)	46 (92%)
Мужской, n (%)	4 (8%)
Длительность ожирения, (M±m), лет	15,36±1,08
Масса тела, (M±m), кг	108,59±2,99
Индекс массы тела, (M±m), кг/м ²	39,06±0,84
Окружность талии, (M±m), см	113,32±1,95
Окружность бедер, (M±m), см	124,89±1,63
Избыточная масса тела, n (%)	1 (2%)
Ожирение, n (%)	49 (98%)
степень I	12 (24%)
степень II	16 (32%)
степень III	21 (42%)
Сопутствующая патология, n (%):	
Сахарный диабет 2 типа	8 (16%)
Предиабет	8 (16%)
Артериальная гипертензия	23 (46%)
Заболевания опорно-двигательного аппарата	6 (12%)
Гипотиреоз	5 (10%)
Железодефицитная анемия	2 (4%)
Хронический панкреатит	2 (4%)
Варикозная болезнь нижних конечностей	2 (4%)
Хроническая сердечная недостаточность	2 (4%)
Мочекаменная болезнь	2 (4%)
Хронический пиелонефрит	1 (2%)

Таблица 2 – Динамика антропометрических показателей пациентов, получавших препарат семаглутида через 12 и 24 недели терапии

Характеристика	Через 12 нед (n=49)		Через 24 нед (n=48)	
Масса тела, кг	6,65 [5,15; 9,30]	6,71±0,500	12,0±0,729*	11,3±0,702
Индекс массы тела, кг/м ²	2,50 [1,80; 3,20]	6,71±0,500	4,33±0,268*	11,3±0,702
Окружность талии, см	4,00 [1,00; 7,00]	3,20 [0,80; 6,30]	7,65±0,927*	6,92±0,883
Окружность бедер, см	4,00 [1,00; 7,00]	3,30 [0,80; 5,90]	9,00 [6,50; 12,0]*	6,70 [5,07; 9,43]

Примечание: * — отличия достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 3 — Показатели крови через 6 месяцев применения препарата семаглутида (n=48)

Характеристика	Визит 1	Визит 6	% к исходному значению	p (t-тест)
АЛТ, Ед/л	32,65±2,63	22,09±1,36	67,6	0,0005*
АСТ, Ед/л	24,10±1,39	18,40±0,72	76,3	0,0004*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	148,6±6,10	157,68±6,44	106	0,3
Билирубин, мкмоль/л	9,88±0,44	10,75±0,69	108,8	0,3
Амилаза, Ед/л	38,18±1,84	42,60±2,98	111,5	0,2
Креатинин, моль/л	78,03±1,61	79,10±1,21	101,3	0,6
Мочевина, ммоль/л	5,48±0,17	5,07±0,19	95,5	0,12
Мочевая кислота, мкмоль/л	314,23±11,66	281,58±11,23	89,6	0,04*
С-реактивный белок, ммоль/л	1,65 [0,20; 3,35]	0,10 [0,057; 0,575]	6	0,002*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	82,97±1,91	82,87±1,73	99,9	0,9
СКФ 90 более, n (%)	12 (25%)	14 (29,1%)	3,9	0,8
СКФ 60–89, n (%)	32 (66,6%)	33 (68,8%)	1,8	0,8
СКФ <60, n (%)	4 (8,3%)	1 (2,1%)	6,2	0,16

Примечание: отсутствующие значения исключены попарно; * — отличия достоверны при $p < 0,05$.

Исходно у 6 пациентов выявлено повышение СРБ, а к окончанию исследования — у 5 пациентов.

Уровень мочевой кислоты достоверно снижался с $314,23 \pm 11,66$ до $281,58 \pm 11,23$ мкмоль/л (на 11,4%, $p < 0,05$), а число пациентов с гиперурикемией уменьшилось с 9 (18,7%) до 5 (10,4%) (см. табл. 3).

Средний уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанный по формуле CKD-EPI, не изменился по сравнению с исходным уровнем и составил $82,87 \pm 1,73$ мл/мин/1,73 м² (99,9% к 1 визиту, $p=0,9$). СКФ менее 60–89 мл/мин/1,73 м² имели 68,8% (исходно 66,6%, $p=0,8$), менее 60 мл/мин/1,73 м² — 2,1% (исходно 8,3%, $p=0,16$) (Табл. 3).

Оценка сердечно-сосудистого риска

Исходно в исследуемой группе сердечно-сосудистый риск оценивался как низкий у 11 (22%) пациентов, умеренный — у 7 (14%), высокий — у 20 (40%), очень высокий — у 12 (24%).

При расчете по SCORE 10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний в исходной группе составил 4,85 [2,00; 9,13]%. Уже через 6 мес терапии семаглутидом снизился на 20,6% и составил 3,85 [1,00; 7,45]% ($p < 0,001$) (Рис. 3).

Сердечно-сосудистых событий за время проведения исследования не зарегистрировано.

Через 6 мес применения препарата семаглутида отмечен ряд положительных изменений в липидном спектре. Выявлено достоверное снижение ОХС на 8,27% ($p < 0,05$) за счёт снижения ХС не-ЛПВП ($p < 0,05$). Показатель ХС ЛПНП уменьшился на 12,73% ($p < 0,05$), тиреоглобулина — на 13,09% ($p < 0,05$). Кроме этого, необходимо отметить снижение индекса атерогенности на 1,83%. По показателю ЛПВП данные оказались статистически незначимые, отрицательной динамики не отмечено.

Оценка безопасности

Нежелательные явления, которые можно связать с применением исследуемого препарата на фоне терапии препаратом семаглутид в дозе 0,25 мг отмечали 18 пациентов (36%). Большая часть пациентов 9 (18%) отмечали тошноту преимущественно при употреблении жирной пищи. Изжогу, диарею, чувство переполнения желудка, боль в суставах отмечали по каждому симптому 4% пациентов. В 2% случаев выявлялась боль в верхней части живота, запоры, диарея, слабость в ногах и боль в пояснице.

Сердечно-сосудистых событий (острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, острого нарушения мозгового кровообращения, гипертонических кризов, потребовавших госпитализации) среди пациентов, завершивших исследование через 6 месяцев зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённое исследование показало, что 6-месячная терапия препаратом Велгия® у пациентов с ожирением (средний ИМТ $39,06$ кг/м²) и высокой коморбидностью (84% имели сопутствующие заболевания) приводила к значимому снижению массы тела, улучшению метаболического профиля и снижению сердечно-сосудистого риска. Через 24 нед снижение массы тела составило 12,0 кг (11,3%), ИМТ уменьшился на $4,33$ кг/м², окружность талии — на 7,65 см. Доля пациентов с ожирением III степени сократилась вдвое (с 42 до 19,5%), а 4,2% достигли массы тела в пределах нормы. Эти данные согласуются с исследованием STEP 1 [12], где снижение массы тела за 68 нед составило 14,9%, однако наша работа демонстрирует достижение выраженного эффекта уже в среднесрочной перспективе.

Зафиксировано достоверное снижение ОХС на 8,27% ($p < 0,001$), ХС ЛПНП — на 12,73% ($p < 0,001$) и триглицеридов — на 13,09% ($p < 0,05$). Индекс атерогенности снизился на 1,83% при отсутствии отрицательной динамики ХС ЛПВП. Расчётный 10-летний сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE2 уменьшился на 18,6% (с 7,01 до 5,9%), а доля пациентов с очень высоким риском сократилась с 25 до 16,7%. За 6 мес наблюдения не зарегистрировано ни одного сердечно-сосудистого события, что, учитывая исходно высокий (42%) и очень высокий (25%) риск, подтверждает кардиопротективный потенциал терапии. Эти результаты хорошо коррелируют с данными исследования SELECT [15] у пациентов с ожирением без СД.

Семаглутид широко используется для лечения СД2 и привлекает внимание благодаря своим кардиозащитным свойствам [16]. Как показано в клиническом исследовании M.N. Kosiborod и соавт. [17], семаглутид может снижать риск сердечно-сосудистой смерти и ухудшения состояния пациентов с сердечной недостаточностью. Конкретные механизмы могут быть связаны со способностью семаглутида ослаблять воспалительные реакции, сохранять функцию митохондрий, снижать окислительный стресс и ингибировать клеточный апоптоз [18–22]. Инфламмасома NOD-подобного рецептора, ассоциированного с доменом термопротеина 3 (NLRP3), связана с повреждениями сердца, такими как ишемия миокарда и фиброз [23–25]. Исследование W. He и соавт. [26] продемонстрировало, что семаглутид может улучшать нарушенную митофагию, вызванную поперечной аортальной констрикцией (ТАС), и подавлять активацию инфламмасы NLRP3, тем самым уменьшая гипертрофию сердца. Это

открытие выявляет связь между семаглутидом и путем NLRP3, подчеркивая его выраженное противовоспалительное действие. Дальнейшая проверка на диабетической модели показала, что лечение семаглутидом ослабляет вызванное воспалением повреждение сердца за счет повышения экспрессии RKIP и подавления сигнального пути TBK1/NF- κ B. Указанные эффекты подтверждены улучшением функции сердца и снижением биомаркеров повреждения миокарда [19], что обеспечивает теоретическую основу для расширения клинического применения семаглутида.

Недавнее клиническое исследование показало, что семаглутид улучшает сердечно-сосудистые исходы за счет усиления функции сосудистого эндотелия и снижения воспаления, независимо от потери веса [27]. В модели повреждения сердца, связанного с ожирением, подтвержден его противовоспалительный эффект. Семаглутид значительно снижал массу тела у мышей с ожирением, одновременно подавляя экспрессию генов, связанных с воспалением и окислительным стрессом (таких как S100A8, S100A9 и Hsc12) в нейтрофилах, тем самым уменьшая повреждение сердца [18, 28]. Клинические исследования показывают, что противовоспалительные свойства семаглутида могут предотвращать фиброз предсердий и облегчать симптомы фибрилляции предсердий у людей с ожирением [29]. При использовании с антигипертензивными и гиполипидемическими препаратами семаглутид снижал уровень высокочувствительного СРБ на 37,8% [30]. Эти данные подтверждают потенциальное применение семаглутида в лечении повреждений сердца, вызванных воспалением.

Кроме того, семаглутид продемонстрировал защитное действие против повреждения миокарда, вызванного острым инфарктом миокарда (ОИМ), нарушением перфузии коронарных артерий и ишемически-реперфузионным повреждением [31, 32]. Основные механизмы включают в себя, среди прочего, смягчение клеточного повреждения, модулирование метаболизма и сосудистой функции, а также ингибирование апоптоза. Например, в экспериментальных моделях ОИМ на животных семаглутид не только значительно уменьшал отёк, некроз и гиперплазию фиброзной ткани миокарда, но и эффективно снижал остаточные риски после инфаркта за счет модулирования энергетического метаболизма, снижения уровня глюкозы в крови, липидов и массы тела. [31, 33]. У йоркширских свиней с ишемией миокарда лечение семаглутидом значительно усиливало активацию и экспрессию AMPK, АКТ и eNOS, улучшало

диастолическую функцию сосудов и увеличивало коронарную перфузию в ишемизированных областях [41]. Предыдущие исследования подтвердили, что сигнальный путь AMPK/АКТ/eNOS играет критическую роль в регуляции вазодилатации и стимуляции ангиогенеза [18, 34], что может быть одним из ключевых механизмов, посредством которого семаглутид облегчает ишемию миокарда. Кроме того, семаглутид оказывал кардиопротекторное действие, ингибируя ферроптоз [32] и активируя сигнальный путь PKG/PKC ϵ /ERK1/2 [22], тем самым уменьшая клеточный апоптоз и уменьшая размер инфаркта. Между тем, последующие клинические исследования дополнительно подтвердили, что комбинированное использование аргПП-1 (таких как семаглутид) и ингибиторов SGLT-2 после чрескожного коронарного вмешательства может увеличить сохранение миокарда в периинфарктный период, подчеркивая его потенциальную ценность для клинического применения. Клинические исследования показывают, что семаглутид значительно снижает риск инфаркта миокарда и сердечной недостаточности по сравнению с тирзепатидом и имеет численное преимущество перед ним в снижении числа MACE [35].

Еще один важный механизм, посредством которого семаглутид улучшает здоровье сердечно-сосудистой системы, заключается в улучшении метаболической функции сердца. Повреждение миокарда в первую очередь связано с повреждением митохондрий и нарушениями метаболизма глюкозы и липидов, что приводит к накоплению токсичных липидов [36–38]. Например, семаглутид может улучшать функцию митохондрий через ось PI3K/АКТ/CREB5/NR4A1, тем самым смягчая повреждение миокарда, вызванное ТАС [39]. Недавние исследования показывают, что семаглутид может снижать экспрессию Slc27a2 и уменьшать повреждение сердца за счет усиления метаболизма липидов и уменьшения их накопления в клетках сердца. Хотя уровни Slc27a2 выше в крови тучных людей [40], подтверждение в тканях сердца человека отсутствует из-за этических ограничений. Несмотря на это, исследования убедительно подтверждают кардиопротекторное действие семаглутида при ожирении. Работа Н. Yап и соавт. [31] и С. Stone и соавт. [41] дополнительно продемонстрировали на моделях ОИМ и хронического повреждения сердца, соответственно, что семаглутид модулирует метаболизм глюкозы и липидов для оптимизации использования энергии миокардом. Таким образом, митохондриально-защитные и метаболические регуляторные эффекты семаглутида подчеркивают его потенциальную

терапевтическую ценность как при остром, так и при хроническом повреждении сердца, открывая многообещающие перспективы для будущего лечения ССЗ.

По мере развития исследований появляются возможности для разработки персонализированных планов лечения, адаптированных к индивидуальным особенностям пациентов. Создание алгоритмов, учитывающих биомаркеры, генетические вариации и метаболические характеристики, может помочь врачам оптимизировать выбор лекарственных препаратов, дозировку и комбинированную терапию. Такой подход направлен на повышение эффективности лечения при минимизации побочных эффектов и снижении финансовой нагрузки на пациентов. Кроме того, динамический мониторинг сердечной и почечной функций, а также метаболических изменений, позволит корректировать лечение — например, изменять дозу и схемы комбинированной терапии — в зависимости от изменяющегося патофизиологического состояния в течение заболевания [16]. Эта стратегия особенно перспективна для оптимизации лечения пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями.

Для производства препарата Велгия® ПАО «Промомед» использует метод твёрдофазного химического синтеза пептидов (SPPS). Он позволяет автоматизировать процесс и точно воспроизводить заданную структуру пептида, что нивелирует риски изменений получаемой субстанции и, соответственно, неблагоприятных иммунных реакций при применении препарата.

В 2025 году появился единственный семаглутид в Российской Федерации Велгия® Эко, который не содержит консервантов, включая фенол и бензиловый спирт. Препарат выпускается в одноразовых устройствах, что снимает необходимость в защите раствора от микробной контаминации. Более простой состав особенно важен для чувствительных пациентов, поскольку уменьшает дополнительную компонентную нагрузку при многомесячном применении и снижает вероятность нежелательных реакций, связанных со вспомогательными веществами. Принципиальное значение такой состав имеет у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени и почек, у которых накопление некоторых консервантов связано с дополнительными рисками. Велгия® Эко выпускается в одноразовых автоинжекторах. Такая форма доставки не требует присоединения иглы, самостоятельного выставления дозы и оценки полноты введения. Простота процедуры уменьшает риск пользовательских ошибок и помогает

точнее воспроизводить назначенную схему лечения [42].

Ограничения исследования

Хотя семаглутид может оказывать терапевтическое воздействие у пациентов с ожирением и сопутствующим сердечно-сосудистым риском, будущие исследования должны быть сосредоточены на понимании механизмов действия семаглутида в зависимости от подтипа сердечно-сосудистых заболеваний. Необходима тщательная оценка эффективности и безопасности семаглутида в реальных популяциях пациентов с сердечно-сосудистым риском посредством многоцентровых исследований и долгосрочных исследований. В клинической практике улучшенный мониторинг и персонализированное управление рисками имеют решающее значение для эффективного использования семаглутида, что поможет интегрировать семаглутид в прецизионную терапию ССЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отмечено достоверное снижение антропометрических показателей (массы тела, индекса массы тела, окружности талии и бедер) через 24 нед терапии препаратом семаглутид. На фоне терапии не наблюдалось клинически значимых изменений в показателях функции печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин), поджелудочной железы (амилаза), почек (креатинин, мочевины, СКФ) и маркеров системного воспаления (СРБ). При этом отмечено достоверное снижение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) и концентрации мочевой кислоты в крови.

Через 6 мес применения препарата семаглутид выявлены позитивные изменения в липидном спектре: снижение ОХС на 8,27% за счёт снижения ХС не-ЛПВП, ХС ЛПНП — на 12,73%, тиреоглобулина — на 13,09%, индекса атерогенности — на 1,83%. В ходе 6-месячного наблюдения у пациентов поддерживался стабильный целевой уровень артериального давления. Терапия препаратом семаглутида в течение 6 мес привела к снижению расчётного 10-летнего сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE2 на 18,6%. Зарегистрированные нежелательные явления, преимущественно со стороны ЖКТ, носили умеренный и краткосрочный характер. Сердечно-сосудистых событий в период применения препарата семаглутид не зарегистрировано. Таким образом, применение препарата Велгия® является перспективным при фармакотерапии ожирения.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Клиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «Промомед Рус», по программе «Начни с себя». Спонсор не оказывал влияние на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.А. Балыкова — определение концепции, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи; В.В. Столярова, Д.А. Орлова — работа с данными, проведение исследования, визуализация, написание черновика рукописи; С.В. Шокина, Е.И. Ямашкина — работа с данными, визуализация, написание черновика рукописи; М.В. Есина, Т.А. Сурина — проведение исследования, работа с данными; Л.А. Зорина, В.С. Щербакова — работа с данными, пересмотр и редактирование рукописи; К.Я. Заславская, П.А. Белый — 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. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis // Nat Rev Endocrinol. — 2019. — Vol. 15, No. 5. — P. 288-298. DOI: 10.1038/s41574-019-0176-8
2. Берковская М.А., Гурова О.Ю., Суркова Е.В., Фадеев В.В. История медикаментозного лечения ожирения // Проблемы Эндокринологии. — 2025. — Т. 71, № 2. — С. 82–92. DOI: 10.14341/probl13469 EDN: AUKOVL
3. Matheus A.S., Tannus L.R., Cobas R.A., Palma C.C., Negrato C.A., Gomes M.B. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update // Int J Hypertens. — 2013. — Vol. 2013. — P. 653789. DOI: 10.1155/2013/653789
4. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бирюкова Е.В., Бордан Н.С., Вагапова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Волынкина А.П., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Неймарк А.Е., Романцова Т.И., Рюткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Яшков Ю.И. Ожирение // Consilium Medicum. — 2021. — Т. 23, № 4. — С. 311–325. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832. EDN: GYUVLJ
5. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2021. — Т. 20, № 5. — С. 3007. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3007. EDN: ZPGROP
6. Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Куценко В.А., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Яровая Е.Б., Литинская О.А., Покровская М.С., Ефимова И.А., Борисова А.Л., Долудин Ю.В., Концевая А.В. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2022. — Т. 21, № 5. — С. 3246. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3246. EDN: EZUGUW
7. Тимашева Я.Р., Балхиярова Ж.Р., Кочетова О.В. Современное состояние исследований в области ожирения: генетические аспекты, роль микробиома и предрасположенность к COVID-19 // Проблемы Эндокринологии. — 2021. — Т. 67, № 4. — С. 20–35. DOI: 10.14341/probl12775. EDN: LNCEYT
8. Шишкина В.В., Глухов А.А., Андреев А.А., Коваленко Н.С., Елисеев М.В., Лаптиёва А.Ю., Остроушко А.П., Фролов А.Ю. Адипоциты и роль их гормональной активности в развитии ожирения // Ожирение и метаболизм. — 2025. — Т. 22, № 3. — С. 245–254. DOI: 10.14341/omet13149. EDN: GMGSU
9. Трошина Е.А., Анциферов М.Б., Аметов А.С., Галстян Г.Р., Маркова Т.Н., Романцова Т.И., Мазурина Н.В., Котешкова О.М. Персонализированный подход к терапии ожирения на основе доказательных данных и клинических алгоритмов: семаглутид или тирзепатид // Проблемы Эндокринологии. — 2025. — Т. 71, № 5. — С. 19–30. DOI: 10.14341/probl13677. EDN: TXGMRM
10. Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Морковин Е.И., Петров В.И., Стрыгин А.В., Корянова К.Н., Горбунова Ю.В., Колосов Ю.А., Иванова О.В., Павлова Е.В., Джавахян М.А., Заборовский А.В., Сапарова В.Б., Макаренко И.Е., Драйт Р.И., Чумаченко А.Н. Физиология и фармакология рецептора глюкагоноподобного пептида-1 // Фармация и фармакология. — 2023. — Т. 11, № 4. — С. 347–380. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-347-380. EDN: XFDHKA
11. Аметов А.С., Шохин И.Е., Рогожина Е.А., Бодрова Т.Г., Невретдинова М.Е., Белый П.А., Заславская К.Я., Щербакова В.С., Куркин Д.В., Корянова К.Н., Мищенко Е.С., Кесова Э.Ю., Козлов Е.Д., Самошкина Е.С., Андреев Д.Н., Казиишвили Ю.Г., Носков С.М., Балыкова Л.А. Сравнительный анализ физико-химических свойств, биоэквивалентности, безопасности и переносимости отечественного семаглутида // Фармация и фармакология. — 2023. — Т. 11, № 4. — С. 324–346. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-324-346. EDN: PABLBC
12. Wilding J.P.H., Batterham R.L., Calanna S., Davies M., Van Gaal L.F., Lingway I., McGowan B.M., Rosenstock J., Tran M.T.D., Wadden T.A., Wharton S., Yokote K., Zeuthen N., Kushner R.F.; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity // N Engl J Med. — 2021. — Vol. 384, No. 11. — P. 989–1002. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183

13. Rubino D., Abrahamsson N., Davies M., Hesse D., Greenway F.L., Jensen C., Lingvay I., Mosenzon O., Rosenstock J., Rubio M.A., Rudofsky G., Tadayon S., Wadden T.A., Dicker D.; STEP 4 Investigators. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325, No. 14. – P. 1414–1425. DOI: 10.1001/jama.2021.3224
14. Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M., Garber A.J., Hurley D.L., Jastreboff A.M., Nadolsky K., Pessah-Pollack R., Plodkowski R.; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity // *Endocr Pract.* – 2016. – Vol. 22, Suppl. 3. – P. 1–203. DOI: 10.4158/EP161365.GL
15. Lincoff A.M., Brown-Frandsen K., Colhoun H.M., Deanfield J., Emerson S.S., Esbjerg S., Hardt-Lindberg S., Hovingh G.K., Kahn S.E., Kushner R.F., Lingvay I., Oral T.K., Michelsen M.M., Plutzky J., Tornøe C.W., Ryan D.H.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes // *N Engl J Med.* – 2023. – Vol. 389, No. 24. – P. 2221–2232. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563
16. Ye L., Tang P., Wan H., Zhong X., Chen X., Liu C., Huang R. A Comprehensive Review on the Cardioprotective and Nephroprotective Effects of Semaglutide, and Its Therapeutic Efficacy and Mechanisms in Cardiorenal Syndrome // *Drug Des Devel Ther.* – 2026. – Vol. 20. – P. 581491. DOI: 10.2147/DDDT.S581491
17. Kosiborod M.N., Deanfield J., Pratley R., Borlaug B.A., Butler J., Davies M.J., Emerson S.S., Kahn S.E., Kitzman D.W., Lingvay I., Mahaffey K.W., Petrie M.C., Plutzky J., Rasmussen S., Rönnebeck C., Shah S.J., Verma S., Weeke P.E., Lincoff A.M.; SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials // *Lancet.* – 2024. – Vol. 404, No. 10456. – P. 949–961. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01643-X
18. Pan X., Yang L., Wang S., Liu Y., Yue L., Chen S. Semaglutide ameliorates obesity-induced cardiac inflammation and oxidative stress mediated via reduction of neutrophil Cxcl2, S100a8, and S100a9 expression // *Mol Cell Biochem.* – 2024. – Vol. 479, No. 5. – P. 1133–1147. DOI: 10.1007/s11010-023-04784-2
19. Lin K., Wang A., Zhai C., Zhao Y., Hu H., Huang D., Zhai Q., Yan Y., Ge J. Semaglutide protects against diabetes-associated cardiac inflammation via Sirt3-dependent RKIP pathway // *Br J Pharmacol.* – 2025. – Vol. 182, No. 7. – P. 1561–1581. DOI: 10.1111/bph.17327
20. Li Q., Tuo X., Li B., Deng Z., Qiu Y., Xie H. Semaglutide attenuates excessive exercise-induced myocardial injury through inhibiting oxidative stress and inflammation in rats // *Life Sci.* – 2020. – Vol. 250. – P. 117531. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117531
21. Zhu Q., Luo Y., Wen Y., Wang D., Li J., Fan Z. Semaglutide inhibits ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis through activating PKG/PKCe/ERK1/2 pathway // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2023. – Vol. 647. – P. 1–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.01.049
22. Butler J., Shah S.J., Petrie M.C., Borlaug B.A., Abildstrøm S.Z., Davies M.J., Hovingh G.K., Kitzman D.W., Møller D.V., Verma S., Einfeldt M.N., Lindegaard M.L., Rasmussen S., Abhayaratna W., Ahmed F.Z., Ben-Gal T., Chopra V., Ezekowitz J.A., Fu M., Ito H., Lelonek M., Melenovský V., Merkely B., Núñez J., Perna E., Schou M., Senni M., Sharma K., van der Meer P., Von Lewinski D., Wolf D., Kosiborod M.N.; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials // *Lancet.* – 2024. – Vol. 403, No. 10437. – P. 1635–1648. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00469-0
23. Duan Y., Li Q., Wu J., Zhou C., Liu X., Yue J., Chen X., Liu J., Zhang Q., Zhang Y., Zhang L. A detrimental role of endothelial S1PR2 in cardiac ischemia-reperfusion injury via modulating mitochondrial dysfunction, NLRP3 inflammasome activation, and pyroptosis // *Redox Biol.* – 2024. – Vol. 75. – P. 103244. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103244
24. Lv S.L., Zeng Z.F., Gan W.Q., Wang W.Q., Li T.G., Hou Y.F., Yan Z., Zhang R.X., Yang M. Lp-PLA2 inhibition prevents Ang II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking macrophage NLRP3 inflammasome activation // *Acta Pharmacol Sin.* – 2021. – Vol. 42, No. 12. – P. 2016–2032. DOI: 10.1038/s41401-021-00703-7
25. Zhang J., Huang L., Shi X., Yang L., Hua F., Ma J., Zhu W., Liu X., Xuan R., Shen Y., Liu J., Lai X., Yu P. Metformin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via AMPK/NLRP3 inflammasome pathway // *Aging (Albany NY).* – 2020. – Vol. 12, No. 23. – P. 24270–24287. DOI: 10.18632/aging.202143
26. He W., Wei J., Liu X., Zhang Z., Huang R., Jiang Z. Semaglutide ameliorates pressure overload-induced cardiac hypertrophy by improving cardiac mitophagy to suppress the activation of NLRP3 inflammasome // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14, No. 1. – P. 11824. DOI: 10.1038/s41598-024-62465-6
27. Deanfield J., Lincoff A.M., Kahn S.E., Emerson S.S., Lingvay I., Scirica B.M., Plutzky J., Kushner R.F., Colhoun H.M., Hovingh G.K., Stensen S., Weeke P.E., Jeppesen O.K., Bravo R., Wu C.C., Komuro I., Santini F., Hjelmæsæth J., Urina-Triana M., Buscemi S., Ryan D.H. Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline and changes in adiposity measurements: a prespecified analysis of the SELECT trial // *Lancet.* – 2025. – Vol. 406, No. 10516. – P. 2257–2268. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01375-3
28. Gavini M.P., Mahmood A., Belenchia A.M., Beauparlant P., Kumar S.A., Ardhanari S., DeMarco V.G., Pulakat L. Suppression of Inflammatory Cardiac Cytokine Network in Rats with Untreated Obesity and Pre-Diabetes by AT2 Receptor Agonist NP-6A4 // *Front Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 693167. DOI: 10.3389/fphar.2021.693167
29. Wu R., Xing B., Zhou Z., Yu L., Wang H. Effect of semaglutide on arrhythmic, major cardiovascular, and renal outcomes in patients with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Med Res.* – 2025. – Vol. 30, No. 1. – P. 835. DOI: 10.1186/s40001-025-03124-y
30. Lincoff A.M., Brown-Frandsen K., Colhoun H.M., Deanfield J., Emerson S.S., Esbjerg S., Hardt-Lindberg S., Hovingh G.K., Kahn S.E., Kushner R.F., Lingvay I., Oral T.K., Michelsen M.M., Plutzky J., Tornøe C.W., Ryan D.H.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes // *N Engl J Med.* – 2023. – Vol. 389, No. 24. – P. 2221–2232. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563
31. Yan H., Yao W., Li Y., Li T., Song K., Yan P., Dang Y.

- Cardiometabolic Modulation by Semaglutide Contributes to Cardioprotection in Rats with Myocardial Infarction // *Drug Des Devel Ther.* – 2024. – Vol. 18. – P. 5485–5500. DOI: 10.2147/DDDT.S491970
32. Liu Y., Li Z., Xu X., Zou Y., Zhang M., Chen Y., Zhu W., Han B. Semaglutide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis of cardiomyocytes via activation of PKC-S100A9 axis // *Front Pharmacol.* – 2025. – Vol. 16. – P. 1529652. DOI: 10.3389/fphar.2025.1529652
 33. Ajmera R., Karim H., Fegan P.G., Dwivedi G., Lan N.S.R. Eligibility for Semaglutide 2.4 mg in Patients With Acute Myocardial Infarction and Overweight or Obesity Without Diabetes: A Real-World Analysis // *Heart Lung Circ.* – 2025. – Vol. 34, No. 9. – P. 977–979. DOI: 10.1016/j.hlc.2025.01.011
 34. Wang S., Miao J., Qu M., Yang G.Y., Shen L. Adiponectin modulates the function of endothelial progenitor cells via AMPK/eNOS signaling pathway // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2017. – Vol. 493, No. 1. – P. 64–70. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.073
 35. Krüger N., Schneeweiss S., Desai R.J., Sreedhara S.K., Kehoe A.R., Fuse K., Hahn G., Schunkert H., Wang S.V. Cardiovascular outcomes of semaglutide and tirzepatide for patients with type 2 diabetes in clinical practice // *Nat Med.* – 2026. – Vol. 32, No. 1. – P. 342–352. DOI: 10.1038/s41591-025-04102-x
 36. Ritterhoff J., Tian R. Metabolic mechanisms in physiological and pathological cardiac hypertrophy: new paradigms and challenges // *Nat Rev Cardiol.* – 2023. – Vol. 20, No. 12. – P. 812–829. DOI: 10.1038/s41569-023-00887-x
 37. Da Dalt L., Cabodevilla A.G., Goldberg I.J., Norata G.D. Cardiac lipid metabolism, mitochondrial function, and heart failure // *Cardiovasc Res.* – 2023. – Vol. 119, No. 10. – P. 1905–1914. DOI: 10.1093/cvr/cvad100
 38. Lopaschuk G.D., Karwi Q.G., Tian R., Wende A.R., Abel E.D. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure // *Circ Res.* – 2021. – Vol. 128, No. 10. – P. 1487–1513. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318241
 39. Chakraborty P., Niewiadomska M., Farhat K., Morris L., Whyte S., Humphries K.M., Stavakis S. Effect of Low-Level Tragus Stimulation on Cardiac Metabolism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Transcriptomics-Based Analysis // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25, No. 8. – P. 4312. DOI: 10.3390/ijms25084312
 40. Pan X., Wang S., Yang X., Jia B., Chen S. Semaglutide attenuates lipotoxicity-induced cardiac injury by inhibiting Slc27a2 expression // *Chem Biol Interact.* – 2025. – Vol. 418. – P. 111583. DOI: 10.1016/j.cbi.2025.111583
 41. Stone C., Harris D.D., Broadwin M., Kanuparth M., Nho J.W., Yalamanchili K., Hamze J., Abid M.R., Sellke F.W. Semaglutide Improves Myocardial Perfusion and Performance in a Large Animal Model of Coronary Artery Disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2025. – Vol. 45, No. 2. – P. 285–297. DOI: 10.1161/ATVBAHA.124.321850
 42. Truong T.H., Nguyen T.T., Armor B.L., Farley J.R. Errors in the Administration Technique of Insulin Pen Devices: A Result of Insufficient Education // *Diabetes Ther.* – 2017. – Vol. 8, No. 2. – P. 221–226. DOI: 10.1007/s13300-017-0242-y

АВТОРЫ

Балыкова Лариса Александровна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, исполняющая обязанности ректора ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-2290-0013. E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Столярова Вера Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой амбулаторно-поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-6164-4737. E-mail: vera_s00@mail.ru

Орлова Дарья Андреевна — ассистент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0001-6398-9993. E-mail: karpova-dasha1996@mail.ru

Шокина Светлана Вячеславовна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0001-8650-1778. E-mail: sveti-kh@mail.ru

Ямашкина Екатерина Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0009-0004-5092-7872. E-mail: yamashkinamzrm@inbox.ru

Есина Марина Валентиновна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-5318-2966. E-mail: esina.marina.val@yandex.ru

Сурина Татьяна Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0009-0000-4460-2220. E-mail: surinata13@yandex.ru

Зорина Ларина Анатольевна — кандидат медицинских наук, клинический фармаколог, акушер-гинеколог, врач-диетолог, преподаватель кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. ORCID ID: 0009-0006-4544-5486. E-mail: slarisa@bk.ru

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

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

Белый Петр Александрович — доктор медицинских наук, профессор 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 615.065



Цефодизим: профиль безопасности у пациентов с коморбидной патологией

С.К. Зырянов^{1,2}, Е.А. Байбулатова¹

¹ 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

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

E-mail: zryanov-sk@rudn.ru

Получена 20.05.2026

После рецензирования 10.07.2026

Принята к печати 17.07.2026

Цель. Оценить профиль безопасности цефодизима в сравнении с цефтриаксоном и амоксициллин/клавулановой кислотой на основе анализа актуальных литературных данных.

Материалы и методы. Поиск литературы проводили среди рандомизированных контролируемых исследований, когортных исследований, метаанализов и клинических рекомендаций за период с 2021 по 2026 гг. в базе данных PubMed.

Результаты. В результате анализа публикаций и одной клинической рекомендации выявлено, что профиль безопасности цефодизима у коморбидных пациентов более благоприятен по сравнению с цефтриаксоном и амоксициллин/клавулановой кислотой. Применение цефтриаксона сопряжено с дозозависимым и зависящим от длительности терапии риском развития билиарного псевдолитиаза, холестатического гепатита, нефролитиаза и кристаллурии, особенно у пациентов с такими факторами риска, как декомпенсированные сопутствующие заболевания, дегидратация, голодание и полипрагмазия. Амоксициллин/клавулановая кислота остаётся одной из ведущих причин лекарственно-индуцированного поражения печени, включая холестатические формы, а также демонстрирует клинически значимые взаимодействия с антагонистами витамина К и прямыми пероральными антикоагулянтами. Для цефодизима не обнаружено убедительных данных о гепато- и нефротоксичности или клинически значимых взаимодействиях с пероральными антикоагулянтами, в том числе у пациентов с патологией гепатобилиарной и мочевыделительной систем. Вместе с тем ограниченный объём клинических исследований требует дальнейшего изучения его безопасности с участием больших когорт пациентов.

Заключение. Цефодизим, цефтриаксон и амоксициллин/клавулановая кислота эффективны у коморбидных пациентов, однако их профиль безопасности различается. Цефодизим характеризуется отсутствием данных о гепато- и нефротоксичности и не демонстрирует клинически значимых лекарственных взаимодействий с пероральными антикоагулянтами, в отличие от цефтриаксона и амоксициллин/клавулановой кислоты. В то же время ограниченное число клинических исследований цефодизима требует дальнейшего изучения его профиля безопасности в расширенных когортах коморбидных пациентов.

Ключевые слова: цефодизим; антибактериальная терапия; сопутствующие заболевания; коморбидность; лекарственное поражение печени; нефротоксичность; пероральные антикоагулянты; лекарственные взаимодействия

Список сокращений: НР — нежелательные реакции; БЛРС — β-лактамазы расширенного спектра; ПСБ — пенициллин-связывающие белки; ЛИПП — лекарственно-индуцированное поражение печени; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; АБП — алкогольная болезнь печени; НЛА — главный комплекс гистосовместимости человека; ФП — фибрилляция предсердий; ОАК — пероральные антикоагулянты; ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты; МНО — международное нормализованное отношение.

Для цитирования: С.К. Зырянов, Е.А. Байбулатова. Цефодизим: профиль безопасности у пациентов с коморбидной патологией. *Фармация и фармакология*. 2026;14(4):423-438. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-423-438

© С.К. Зырянов, Е.А. Байбулатова, 2026

For citation: S.K. Zyryanov, E.A. Baibulatova. Cefodizime: safety profile in patients with comorbidities. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(4):423-438. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-4-423-438

Cefodizime: safety profile in patients with comorbidities

S.K. Zyryanov^{1,2}, E.A. Baibulatova¹

¹ Peoples' Friendship University (RUDN University),
6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, Russia, 117198

² City Clinical Hospital No. 24,
10 Pistoovaya Str., Moscow, Russia, 127015

E-mail: zyryanov-sk@rudn.ru

Received 20 May 2026

After peer review 10 July 2026

Accepted 17 July 2026

The aim. To evaluate the safety profile of cefodizime in comparison with ceftriaxone and amoxicillin/clavulanic acid based on an analysis of current literature data.

Materials and methods. A literature search was conducted among randomized controlled trials, cohort studies, meta-analyses, and clinical guidelines for the period from 2021 to 2026 in the PubMed database.

Results. The analysis of publications and one clinical guideline revealed that the safety profile of cefodizime in comorbid patients is more favorable compared to ceftriaxone and amoxicillin / clavulanic acid. The use of ceftriaxone is associated with a dose-dependent and duration-dependent risk of developing biliary pseudolithiasis, cholestatic hepatitis, nephrolithiasis, and crystalluria, especially in patients with risk factors such as decompensated comorbidities, dehydration, starvation, and polypharmacy. Amoxicillin / clavulanic acid remains one of the leading causes of drug-induced liver injury, including cholestatic forms, and also demonstrates clinically significant interactions with vitamin K antagonists and direct oral anticoagulants. No convincing data on hepatotoxicity or nephrotoxicity or clinically significant interactions with oral anticoagulants were found for cefodizime, including in patients with hepatobiliary and urinary system pathology. However, the limited volume of clinical studies requires further investigation of its safety in larger cohorts.

Conclusion. Cefodizime, ceftriaxone, and amoxicillin / clavulanic acid are effective in comorbid patients; however, their safety profiles differ. Cefodizime is characterized by a lack of data on hepatotoxicity and nephrotoxicity and does not demonstrate clinically significant drug interactions with oral anticoagulants, unlike ceftriaxone and amoxicillin / clavulanic acid. At the same time, the limited number of clinical studies on cefodizime requires further investigation of its safety profile in larger cohorts of comorbid patients.

Keywords: cefodizime; antibacterial therapy; comorbidities; comorbidity; drug-induced liver injury; nephrotoxicity; oral anticoagulants; drug interactions

Abbreviations: ADR — adverse reaction; ESBLs — extended-spectrum beta-lactamases; PBP — penicillin-binding protein; DILI — drug-induced liver injury; NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; ALD — alcoholic liver disease; HLA — human leukocyte antigen; OACs — oral anticoagulants; DOAC — direct oral anticoagulants; AF — atrial fibrillation; INR — international normalized ratio.

ВВЕДЕНИЕ

Рост числа больных с полиморбидностью и полифармацией коррелирует с повышением частоты нежелательных лекарственных реакций в ходе проведения антимикробной терапии. Наиболее уязвимыми являются пациенты старших возрастных групп и больные с хроническими заболеваниями печени, почек, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, у которых даже стандартные дозы препаратов могут ассоциироваться с повышенным риском развития нежелательных реакций (НР) и лекарственных взаимодействий [1].

В этой связи систематизация данных о профиле безопасности широко используемых β-лактамов антибиотиков у коморбидных пациентов представляет существенный интерес для практического здравоохранения [2].

Цефодизим и цефтриаксон, относящиеся к цефалоспорином третьего поколения, а также комбинированный препарат амоксициллин/клавулановая кислота широко используются в

лечении инфекций различной локализации у пациентов терапевтического профиля. Несмотря на накопленный опыт клинического применения, большинство доступных исследований профиля безопасности указанных антибиотиков проводились в относительно гомогенных группах, без учёта выраженной коморбидности и полипрагмазии, характерных для реальной клинической практики. Это обуславливает необходимость анализа и сопоставления опубликованных данных о частоте и структуре НР данных препаратов у пациентов, имеющих сопутствующие заболевания [3, 4].

Инфекции нижних дыхательных путей относятся к основным причинам смертности во всем мире. По данным ВОЗ, они занимают 7 место среди основных причин смертности в странах с уровнем дохода выше среднего и первое место — в странах с низким уровнем дохода¹.

¹ World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

Инфекции мочевыводящих путей являются второй по распространённости патологией среди всех инфекционных заболеваний и ежегодно поражает более 150 млн человек во всем мире [5]. В России в 2022 году зарегистрировано 4,1 млн обращений за медицинской помощью по поводу инфекций мочевыводящих путей [6].

Внебольничная пневмония, обусловленная вирусами, а также типичными и атипичными бактериями, остается одной из ведущих причин смертности пациентов разных возрастных групп: в странах с высокой заболеваемостью летальность составляет 9–17,5% [7]. Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с инфекционно-воспалительной патологией может влиять как на течение основного, так и коморбидного процесса, а также влиять на эффективность и безопасность лекарственной терапии [8].

Коморбидность представляет собой сочетание у одного пациента двух и более хронических заболеваний, этиопатогенетически связанных между собой или совпадающих во времени их возникновения, независимо от активности каждого из них [9]. С возрастом частота коморбидных заболеваний увеличивается: у лиц 65–74 лет она достигает 62%, у пациентов 85 лет и старше — 82% [8].

Пациенты с множественными сопутствующими заболеваниями справедливо получают несколько лекарственных препаратов (адекватная полифармация). Нагрузка от приема лекарственных средств увеличивает риск побочных эффектов, что является важной причиной госпитализации и длительного пребывания в стационаре [9].

Цефалоспорины — это бета-лактамы антибиотиков. В зависимости от хронологии разработки лекарственных препаратов и их антимикробных свойств эти антибиотики подразделяются на разные поколения, от первого до пятого. В структурном отношении цефалоспорины III содержат шестичленное дигидротиазиновое кольцо, соединенное с β -лактамной частью. Заместители при C3, C4 и C7 являются ключевыми факторами их антимикробной активности. Кроме того, карбоксильная группа при C4 должна оставаться неизменной, а ациламидная боковая цепь при C7 (7-аминоцефалоспороановое ядро) играет решающую роль в гидрофильных/гидрофобных свойствах этих соединений.

Цефалоспорины третьего поколения являются наиболее часто назначаемой группой антибиотиков [10]. Первый цефалоспорин III поколения — цефотаксим — получен в конце 70-х годов XX века. Благодаря усовершенствованию «материнской» молекулы созданы и внедрены цефтриаксон и цефодизим — препараты, которые отличаются от цефотаксима в

функциональном плане более продолжительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$), что позволяет назначать их 1–2 раза в сутки, что, в свою очередь, повышает приверженность пациентов к лечению и снижает стоимость терапии [11].

Данные антимикробные средства характеризуются широким спектром активности, охватывающим как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы. При этом их антибактериальный эффект более выражен в отношении грамотрицательной флоры, резистентные к цефалоспоринам I–II поколений [10].

В настоящее время это значение в некоторой степени утрачено в связи с распространением штаммов энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), что наблюдается даже при внебольничных инфекциях. Вместе с тем грамположительные микроорганизмы и ряд грамотрицательных патогенов сохраняют высокую чувствительность к данному классу антибактериальных средств, что обосновывает актуальность их применения в современной клинической практике [11].

Цефодизим относится к подклассу амино-2-тиазолил-метоксииминоцефалоспоринов и по молекулярной структуре демонстрирует значительное сходство с цефотаксимом и цефтриаксоном. В ряде экспериментальных работ показано, что препарат, помимо антибактериального действия, оказывает регулирующее воздействие на воспалительный ответ и стимулирует функциональную активность различных компонентов иммунной системы, что позволяет рассматривать его как потенциальный иммуномодулятор при инфекционных заболеваниях [11, 12].

При применении в терапевтических дозах фармакокинетика цефодизима сохраняет линейность — может быть более удобен в применении, чем некоторые другие препараты этого класса, поскольку его можно принимать 1 или 2 раза в сут [13, 14]. Цефодизим имеет ряд преимуществ для применения у коморбидных пациентов. Данный вопрос мы подробно изучим в нашей статье.

ЦЕЛЬ. Оценить профиль безопасности цефодизима по сравнению с цефтриаксоном и амоксициллином/клавулановой кислотой на основе анализа актуальных литературных данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для написания данной обзорной статьи проведён поиск полнотекстовых публикаций в базе данных PubMed. Проанализированы работы по изучению цефодизима, цефтриаксона и амоксициллин/клавулановой кислоты в лечении

инфекционно-воспалительных заболеваний у полиморбидных пациентов с патологией гепатобиллиарной системы, мочевыделительной системы или принимающих пероральные антикоагулянты с 2021 по 2026 гг. с использованием следующих ключевых запросов: «цефодизим», «цефтриаксон», «амоксциллин/клавулановая кислота», «лекарственные поражения печени», «гепатотоксичность», «холелитиаз», «нефролитиаз», «кристаллурия», «варфарин», «прямые пероральные антикоагулянты» и их комбинации, а также их англоязычные эквиваленты: «cefodizime», «ceftriaxone», «amoxicillin clavulanate», «drug-induced liver damage», «hepatotoxicity», «cholelithiasis», «nephrolithiasis», «crystalluria», «warfarin», «direct oral anticoagulants».

В результате найдено 3325 источников. В список литературы не включали работы, для которых нет доступа к полному тексту, а также не затрагивающие напрямую тему обзора. В результате в данный обзор включено 58 научных работ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм действия цефалоспоринов

Цефалоспорины ингибируют синтез бактериальной клеточной стенки, в частности пептидогликана. Пептидогликаны — это экзоскелет бактерий, обеспечивающий структурную целостность и форму клеток и защищающий их от разрыва. Эти структуры сшиваются на заключительном этапе синтеза бактериальной клеточной стенки, образуя полимеры пептидогликана с помощью мембранно-связанных ферментов (т.е. транспептидаз, карбоксипептидаз и эндопептидаз), которые в совокупности называются пенициллин-связывающими белками (ПСБ) [10].

Большинство бактерий обладают по меньшей мере одним ПСБ, и они являются мишенью для различных β -лактамов антибиотиков, таких как цефалоспорины, пенициллины, карбапенемы и монобактамы. Бета-лактамовая кольцевая структура цефалоспоринов третьего поколения имитирует фрагмент «D-Ala-D-Ala» природного субстрата ПСБ. Структурное связывание цефалоспориновых антибиотиков с активным центром ПСБ в клеточных стенках бактерий приводит к ингибированию их ферментативной активности и нарушению синтеза пептидогликана, что приводит к неспособности построить функциональную клеточную стенку и последующей гибели бактериальных клеток в результате осмотического лизиса [10].

Спектр активности цефодизима и показания к применению

Цефодизим обладает широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных

аэробов. Стабильная чувствительность отмечена у энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Shigella sonnei*, *Yersinia enterocolitica* и видов *Salmonella*), тогда как активность в отношении *Citrobacter* (включая *Citrobacter freundii*) и *Serratia marcescens* отмечена как слабая и переменная; в отношении *Enterobacter spp.* препарат, как и большинство цефалоспоринов третьего поколения, неэффективен [14].

Цефодизим подавляет *Haemophilus influenzae* (чувствительные и устойчивые к ампициллину), *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae* (β -лактамазопродуцирующие и нет) и *Neisseria meningitidis*, но неактивен против *Pseudomonas aeruginosa* и *Xanthomonas maltophilia*. Метициллин-чувствительные штаммы *Staphylococcus aureus* чувствительны к препарату, тогда как *Staphylococcus epidermidis* и MRSA оставались устойчивыми. *In vitro* цефодизим эффективно подавляет *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, демонстрируя активность, сопоставимую с цефалоспорином I и II поколений [14].

У взрослых пациентов препарат может использоваться при бактериальных инфекциях, вызванных чувствительными микроорганизмами. Наибольшую клиническую значимость его применение имеет у больных с ослабленным состоянием организма и/или сниженной иммунной защитой. Спектр показаний включает неосложненные инфекции нижних отделов мочевыводящих путей у женщин, иные инфекции мочевыделительной системы, инфекции нижних отделов дыхательных путей, а также гонорею.

Необходимость коррекции дозирования возникает исключительно у пациентов пожилого возраста при наличии нарушений функции почек.

Побочные эффекты

Цефалоспорины, как правило, хорошо переносятся, но у лиц с аллергией на пенициллин может быть повышенный риск аллергических реакций из-за общего β -лактамового кольца [15].

Как правило, более высокая частота перекрестных реакций наблюдается с цефалоспорином I поколения [15].

Цефтриаксон при сохранении высокой клинической эффективности, характеризуется более выраженным риском лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП), включая холестатические формы и развитие билиарного псевдолиитиаза/холелитиаза, а также нефротоксических осложнений, проявляющихся нефролитиазом и кристаллурией у предрасположенных пациентов. Одновременно описаны редкие, но клинически значимые случаи тяжелых кожных и системных реакций (синдром

Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз) и цефтриаксон-ассоциированной нейротоксичности в форме энцефалопатии [10].

Цефодизим, напротив, демонстрирует более благоприятный профиль безопасности: согласно доступным клиническим данным, препарат в целом хорошо переносится при парентеральном введении, без убедительных сведений о клинически значимой гепато- и нефротоксичности, что позволяет рассматривать его в качестве предпочтительного варианта у пациентов с повышенным риском гепатобилиарных и почечных осложнений антибактериальной терапии [14].

Коморбидные пациенты с нарушением функций печени и поджелудочной железы

Панкреатит, включающий как острые, так и хронические формы, является основной причиной желудочно-кишечной заболеваемости и госпитализации [16].

Острый панкреатит — критическое состояние с высокой смертностью, в диапазоне от 20 до 40%, главным образом из-за системных осложнений, таких как сепсис и полиорганная недостаточность [17].

Глобальный стандартизированный показатель заболеваемости панкреатитом в 2021 году составил 52,64 (95% ДИ: 45,57–60,42) на 100 тыс. человек. Самый низкий показатель заболеваемости в отдельных странах отмечен в Замбии (23,76, 95% ДИ: 19,15–29,79), а самый высокий — в Российской Федерации (173,44, 95% ДИ: 142,20–204,01) [16].

По оценкам, в мире в 2024 году насчитывалось порядка 240 млн человек с хронической инфекцией вируса гепатита В, что соответствует 2,9% глобальной популяции, а также около 68 млн человек, инфицированных вирусом гепатита С².

По имеющимся сведениям в 2024 году во всем мире зарегистрировано около 1,1 млн смертей от цирроза и рака печени, ассоциированных с вирусом гепатита В, что на 17% превышает показатель 2015 года: от цирроза печени и рака печени, вызванных вирусом гепатита С, умерло 240 тыс. человек (95% ДИ: 160 000–370 000), что на 12% меньше по сравнению с 2015 годом³.

По оценкам стеатоз печени поражает 1,7 млрд человек во всем мире и является одной из наиболее быстрорастущих причин хронических заболеваний печени в глобальном масштабе⁴.

По результатам метаанализа, выполненного в 2023 году, глобальная распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) за последние 20 лет увеличилась на 50,4%. В российском клинико-эпидемиологическом исследовании DIGER авторы также отмечают значительный рост частоты НАЖБП среди населения России (+38,1% за 7 лет наблюдения) [18].

У около 26% лиц, злоупотребляющих алкоголем, и до 55% пациентов с расстройством, связанным с употреблением алкоголя, формируется одна из клинических форм алкогольной болезни печени (АБП) [19].

Примерно у 10–20% людей с АБП развивается цирроз печени. Таким образом, распространенность цирроза печени, связанного с употреблением алкоголя, оценивается примерно в 0,3% в общей популяции, но возрастает до 12,9% у лиц с расстройством, связанным с употреблением алкоголя [20].

В 2023 году, по имеющимся сведениям, 3,15 млн человек страдали алкогольным циррозом печени. Зарегистрировано 419 429 новых случаев: несмотря на то, что общая распространенность заболевания возросла, стандартизированная по возрасту распространенность составила 34,6 на 100 тыс. человек, что отражает демографические сдвиги [21].

Эпидемиология хронического холецистита в основном совпадает с эпидемиологией желчнокаменной болезни. По оценкам от 10 до 20% населения мира в течение жизни заболевают желчнокаменной болезнью, при этом приблизительно 80% случаев остается клинически бессимптомными [22].

Нелеченый острый холецистит ассоциируется с существенным риском развития осложнений и летального исхода, особенно в группе пациентов пожилого возраста.

Перфорация желчного пузыря, потенциальное осложнение нелеченого холецистита, соответствует уровню смертности в 30% [23].

Учитывая высокую распространенность патологии печени и желчевыводящих путей среди населения, при назначении лекарственной терапии, крайне важно оценивать риск развития гепатотоксических НР.

Влияние коморбидности на безопасность терапии β-лактамами антибиотиками

Многочисленные наблюдательные когортные исследования подтверждают прямую корреляцию между кумулятивным бременем хронических заболеваний и частотой развития НР на фоне терапии β-лактамами антибиотиками. В частности, анализ североамериканской популяции продемонстрировал статистически значимую ассоциацию высоких баллов по шкале Charlson Comorbidity Index (CCI) с вероятностью

² World Health Organization (WHO). Global hepatitis report 2026. Geneva; 2026. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://whodc.mednet.ru/en/main-publications/infekcionnye-bolezni-i-borba-s-nimi/virusnyj-gepatit/4478/visit.html>

³ Там же.

⁴ Seventy-ninth World Health Assembly — Daily update: 21 May 2026. World Health Organization; 2026. Available at: <https://www.who.int/news/item/21-05-2026-seventy-ninth-world-health-assembly---daily-update--21-may-2026> (accessed 21.05.2026).

манифестации как типичных (тип А), так и идиосинкразических (тип В) НР. Примечательно, что индекс коморбидности CCI вошел в панель независимых предикторов НР наряду с полипрагмазией, гериатрическим статусом пациента и гендерной принадлежностью. При этом антибактериальные средства уступили лишь антикоагулянтам в иерархии фармакологических классов, наиболее часто индуцирующих развитие НЛР.

Наиболее уязвимой когортой в отношении лекарственного острого повреждения почек при назначении противомикробных препаратов являются лица гериатрического профиля с исходной мультиморбидностью. К базовым детерминантам риска относятся сахарный диабет, эссенциальная артериальная гипертензия, систолическая дисфункция миокарда, а также хроническая болезнь почек. Данный риск потенцируется сопутствующей терапией препаратами, модифицирующими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II), и диуретиками. Дополнительным триггером выступает дегидратация, усугубляющая преренальный вазоконстрикторный компонент нефротоксичности [8].

Безопасность применения цефодизима, цефтриаксона и амоксициллин/клавулановой кислоты для пациентов с патологией гепатобилиарной системы

Парентеральное введение цефтриаксона вызывает билиарный сладж (псевдолитиаз) у 3–46% пациентов⁵ [24].

В большинстве случаев он протекает бессимптомно и спонтанно регрессирует после отмены препарата, однако в редких случаях приводит к тяжелому панкреатиту или холециститу, требующим оперативного вмешательства. У детей риск выше при использовании цефтриаксона в высоких дозах, длительном курсе терапии, голодании и дегидратации.

Механизм заключается в связывании препарата с ионами кальция, что приводит к образованию нерастворимых кристаллов в желчи и моче. При взаимодействии с фосфатом кальция формируются стойкие агрегаты камней. Крайне редко развивается идиосинкратический холестатический гепатит.

Результаты клинических исследований и тактика ведения больных

В большинстве описанных случаев восстановление наступало быстро, в течение

1–2 недель, но некоторым пациентам во время острого заболевания требовалась холецистэктомия, а камни или осадок могли сохраняться до нескольких месяцев. Иммуноаллергическая форма холестатического гепатита обычно быстро проходит и не связана с острой печеночной недостаточностью или хроническим поражением печени.

Оценка вероятности: В (цефтриаксон является весьма вероятной причиной клинически выраженного поражения печени и может также приводить к образованию желчного осадка и «псевдолитиазу», вызванному кристаллизацией цефтриаксона в желчи, присутствующей в желчном пузыре или желчевыводящих путях)⁶.

Желчные кислоты и цефтриаксон могут использовать один и тот же транспортный путь, поэтому секреция цефтриаксона с желчью может ингибировать секрецию желчных кислот. В то время как цефтриаксон на 85–95% связывается с альбумином в крови, 45% в неизменённом виде выводится с желчью, следовательно, концентрация цефтриаксона в желчи в 20–150 раз выше, чем в сыворотке [25, 26].

Когда концентрация цефтриаксона в желчном пузыре превышает пороговое значение, он, как известно, выпадает в осадок, связываясь с ионами кальция, выделяемыми вместе с желчными кислотами. Впоследствии выпавший в осадок препарат образует камни и в конечном итоге может привести к цефтриаксон-индуцированному билиарному псевдолитиазу. Образование этого комплекса кальций-цефтриаксон выявляется при ультразвуковом исследовании в виде желчного камня или желчного осадка. Псевдобилиарные камни считаются структурно нестабильными; поэтому они легко выводятся с желчью [26].

Т. Yassen и соавт. представили результаты проспективного исследования частоты возникновения и клинических исходов билиарного псевдолитиаза, связанного с применением цефтриаксона. В исследование включены 60 пациентов. У 11 из них по данным ультразвукового исследования выявлен желчнокаменный синдром (18,3%) [26]. При однофакторном анализе желчнокаменная болезнь чаще развивалась у пациентов, которым требовалось голодание и постельный режим ($p < 0,001$). При двухфакторном анализе продолжительность голодания (ОР, 4,44; 95% ДИ: 2,04–14,64; $p < 0,0001$) и продолжительность постельного режима (ОР, 2,21; 95% ДИ: 1,25–4,26; $p = 0,008$) значимо связаны с псевдолитиазом и независимы друг от друга. Кроме того, желчнокаменная болезнь появлялась относительно рано в период голодания и постельного режима [26].

При изучении потенциальных факторов риска, используя базу данных FAERS, проанализированы

⁵ LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Ceftriaxone. Updated 20 Dec 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548258/> (accessed 24.05.2026).

⁶ Там же.

данные о 764 нежелательных явлениях, связанных с образованием камней в гепатобилиарной системе на фоне приема цефтриаксона для оценки потенциальных факторов риска: возрастная группа, пол, доза. Пол не был выявлен как фактор риска развития гепатобилиарных камней, индуцированных цефтриаксоном. Однако младенцы (до 1 года) мужского пола, мальчики, девочки, подростки мужского пола и пожилые женщины являлись потенциальными факторами риска развития камней в гепатобилиарной системе, вызванного цефтриаксоном, на основании критериев ROR025 >1 и IC025 >0 [26].

В ретроспективном исследовании, включавшем 634 взрослых пациента с распространёнными инфекционными заболеваниями, получавших цефтриаксон в стационаре общего профиля в Катаре, выявлено, что применение цефтриаксона в сочетании с другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися в печени, связано со значительно более высокой частотой поражения печени (19,7%) по сравнению с данными других аналогичных исследований [27–29]. Критерии включения были следующими: а) госпитализированные пациенты в возрасте ≥18 лет в период с января 2019 года по декабрь 2019 года в стационаре; б) пациенты, которым внутривенно вводили цефтриаксон в дозе ≥2 г/сутки в течение ≥2 последовательных дней.

Ретроспективный анализ медицинских карт госпитализированных пациентов в возрасте ≥65 лет, получавших цефтриаксон в больнице Инносима-Исикай в период с мая 2022 года по апрель 2025 года, проведенный Т. Tagashira и соавт. [30] выявил, что у пациентов в возрасте ≥65 лет исходные уровни АЛТ (≥11 Ед/л) и СРБ (≥5,9 мг/дл) ассоциированы с повышенным риском развития лекарственного поражения печени на фоне применения цефтриаксона. Поэтому в этой группе пациентов рекомендовался тщательный мониторинг функции печени во время и после применения цефтриаксона. В исследовании сравнивались две группы — пациенты с дисфункцией печени и без нее. Дисфункция печени развилась у 19 пациентов, что составило 18,1% (19/105). В группе с дисфункцией печени уровень АЛТ значительно повышался после введения цефтриаксона. Медианное время до начала дисфункции печени составило 8 дней ([Q1–Q3]=6,5–9,5 дней). Кроме того, у 58% пациентов дисфункция печени развилась в течение 8 дней. Значимых различий между группами по возрасту, полу, длительности введения цефтриаксона, кумулятивной дозе цефтриаксона или применению сопутствующих лекарственных препаратов не наблюдалось. Суточная доза цефтриаксона составляла 2 г/сут у 101 пациента (96% когорты). Отмечены значительные различия в уровнях АЛТ ($p=0,001$), АСТ ($p=0,046$) и СРБ ($p=0,009$) между группами,

в то время как другие лабораторные показатели существенно не различались [30].

Цефалоспорины могут вызывать самоограничивающийся смешанный/холестатический гепатит, возникающий после короткого курса терапии с латентным периодом до 3 нед.

В период с 1 января 2004 по 2 ноября 2022 г. в исследование DILIN включено в общей сложности 2347 случаев ЛПП, из которых 1854 классифицированы как вероятные, весьма вероятные или определенные. Проведено секвенирование главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) и изучена связь с риском развития ЛПП. В результате 58 случаев (3%) связаны с применением различных цефалоспоринов, включая цефазолин ($n=40$), цефалексин ($n=4$), цефтриаксон ($n=3$), цефдинир ($n=3$), цефуроксим ($n=3$) и пять других отдельных препаратов. Клинические проявления включали самоограничивающееся течение со смешанным или холестатическим биохимическим паттерном без признаков гиперчувствительности, возникающим в течение 1–4 недель. В общей когорте HLA-A*02:01 значительно связан с повышенным риском поражения печени, вызванного цефалоспоринами (OR: ~2,5–2,7, $p < 0,0001$). Наиболее сильная связь наблюдалась с цефазолином, где частота носительства составляла 85% по сравнению с 38% у лиц с ЛПП, вызванным другими препаратами [15].

Результаты ретроспективного исследования «случай–контроль» с участием 185 детей показало, что возникновение псевдохолелитеаза (ПЛ) не имело существенной связи с дозировкой цефтриаксона. Кроме того, скорость метаболизма и выведения цефтриаксона может играть ключевую роль в развитии псевдохолелитеаза. Анализ сыворотки крови выявил отчетливые маркеры функции печени и почек в группе с псевдохолелитеазом, включая более низкие уровни общих желчных кислот (ПЛ(+)=1,8 (0,85–3,79) мкмоль/л в сравнении с ПЛ(–)=3,9 (2,18–7,00) мкмоль/л, $p=0,000$) аденозиндиаминазы (ПЛ(+)=14 (12–21) Ед/л в сравнении с ПЛ(–)=19 (15–27) Ед/л, $p=0,003$) и лактатдегидрогеназы (ПЛ(+)=195 (180,5–268) Ед/л в сравнении с ПЛ(–)=256 (207–313) Ед/л, $p=0,003$), а также отмечены более высокие уровни креатинина (ПЛ(+)=57 (51,85–66,3) мкмоль/л в сравнении с ПЛ(–)=50,7 (39–62), $p=0,021$) [31].

По данным ресурса VigiAccess⁷ цефтриаксон вызывал нарушения со стороны гепатобилиарной системы, что составило 1% всех НР, отмечено 4 596 случаев, из которых: холелитиаз — 953 сообщения, холестаз — 360 сообщений, псевдохолелитиаз — 219 сообщений,

⁷ VigiAccess. WHO global database of individual case safety reports. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.vigiaccess.org/> (accessed 10.06.2026).

холестатический гепатит — 160 сообщений, холецистит — 146 сообщения, камни в желчевыводящих путях — 57 сообщений, холестатическое поражение печени — 56 сообщений, острый холецистит — 51 сообщение, билиарная колика — 47 сообщений, холангит — 39 сообщений, билиарная обструкция — 10 сообщений.

Амоксициллин как в монотерапии, так и в комбинации с ингибитором β -лактамазы клавулановой кислотой, является наиболее широко назначаемым пенициллином в Европе и многих других странах [32, 33].

Амоксициллин назначается при инфекционных процессах, обусловленных микроорганизмами, не продуцирующими β -лактамазы. В клинической практике препарат применяется для терапии заболеваний респираторного тракта (верхних и нижних отделов), поражений органов мочевыделительной системы, эрадикации *Helicobacter pylori*, а также при бактериальных инфекциях кожи и мягких тканей.

Амоксициллин и амоксициллин/клавулановая кислота в целом считаются хорошо переносимыми лекарственными средствами с установленным профилем безопасности, основанным на широком клиническом применении во всем мире. Однако комбинацию амоксициллин/клавулановой кислоты следует назначать с осторожностью пациентам с печеночной дисфункцией, и она не рекомендуется пациентам с анамнезом холестатической желтухи/печеночной дисфункции [32].

Побочные реакции со стороны гепатобилиарной системы являются важной проблемой в области безопасности лекарственных средств и фармаконадзора, поскольку они являются основной причиной острой печеночной недостаточности. Амоксициллин, как в монотерапии, так и в комбинации с клавулановой кислотой, ранее был описан как гепатотоксичное вещество в педиатрии [32].

В двух предыдущих популяционных исследованиях, проведенных во взрослой популяции больных с ЛПП, авторы указали, что комбинация амоксициллин/клавулановой кислоты демонстрирует более высокий риск острого поражения печени по сравнению с применением одного только амоксициллина [34, 35].

Отношение шансов (ОШ) сообщений о серьезных случаях «гепатобилиарных расстройств» на комбинированный препарат амоксициллин/клавулановая кислота по сравнению с амоксициллином в Европейской экономической зоне и Соединенном Королевстве в 2020–2024 годах составил 2,78 (95% ДИ 2,41–3,24) [32].

Токсическое воздействие амоксициллина на печень не является прямым фармакологическим эффектом, а в первую очередь иммуноаллергическим [32]. Эта

иммуноопосредованная гиперчувствительность приводит к повреждению, которое чаще бывает холестатическим или реже гепатоцеллюлярным.

Полиморфизм генов HLA классов I и II рассматривается как фактор риска развития амоксициллин/клавуланат-индуцированного поражения печени, что подтверждает ключевую роль адаптивного иммунного ответа в патогенезе данного осложнения [32].

Ретроспективное исследование, в котором проанализированы отчеты о НР в глобальной базе данных фармаконадзора VigiBase, зарегистрированной в Швейцарии с 2010 по 2020 гг., показало, что комбинация амоксициллин/клавулановой кислоты стала одним из наиболее часто подозреваемых препаратов в развитии тяжелых лекарственно-индуцированных нарушений функции печени (134 — частота упоминания амоксициллин/клавулановой кислоты; 3,1% — лекарственных препаратов; 6,6% — индивидуальные сообщения о НР). Всего проанализировано 2042 индивидуальных сообщения о НР, включавших 10 646 лекарственных препаратов и 6 436 НР.

Анализ с использованием данных EudraVigilance, подтвердил, что комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты менее безопасна, чем амоксициллин в монотерапии, поскольку сравнение предупреждений о «гепатобилиарных расстройствах» с комбинацией показало (ОШ=2,78, 95% ДИ: 2,41–3,24) более сильную связь между заболеваниями печени и применением лекарственных препаратов на основе амоксициллина и клавулановой кислоты [32].

Данные ретроспективного анализа диспропорциональности с использованием данных FAERS за период с января 2010 года по декабрь 2023 года показали, что наиболее выраженная гепатотоксичность наблюдалась для амоксициллин/клавулановой кислоты (ОШ=4,56, 95% ДИ: 4,12–5,03). Типы гепатотоксичности различались в зависимости от препарата: холестатический гепатит наиболее распространен при применении амоксициллин/клавулановой кислоты [36].

В совокупности имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у пациентов пожилого и старческого возраста отмечается повышенная уязвимость к ЛПП, что в значительной степени связывают с возраст-ассоциированным снижением печеночного кровотока, а также с изменением активности ферментных систем и клиренса препаратов, метаболизирующихся в печени⁸. С клинико-практической позиции возраст выступает значимым фактором риска, влияющим как на

⁸ Клинические рекомендации. Лекарственные поражения печени. 2025. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/747_2 (ссылка активна на 10.06.2026).

вероятность возникновения лекарственного поражения печени, так и на его тип и фенотипическое проявление. У пациентов пожилого возраста преобладают холестатические варианты ЛИПП, а также более высокая частота хронизации процесса по сравнению с лицами молодого и среднего возраста.

В публикациях описаны случаи ЛИПП у пациентов пожилого возраста, получавших терапию цефтриаксоном [37, 38].

Непосредственных рандомизированных клинических исследований, специально сравнивающих цефодизим и цефтриаксон по риску билиарного сладжа/псевдолитиаза и гепатотоксичности, в базе PubMed мы не обнаружили; имеющиеся данные позволяют лишь косвенно сопоставить профиль безопасности на основании клинических исследований и обзорных работ по цефодизиму и цефтриаксону. Тем не менее совокупность клинических и фармакоэпидемиологических данных указывает на более высокий риск цефтриаксон-ассоциированных билиарных осложнений и лекарственного поражения печени по сравнению с цефодизимом, для которого профиль гепато- и билиарной безопасности представляется более благоприятным.

Профиль безопасности цефодизима, цефтриаксона и амоксициллин/клавулановой кислоты у пациентов с заболеваниями мочевыделительной системы

Ряд лекарственных средств способен индуцировать развитие нефролитиаза и кристаллической нефропатии; при этом на долю медикаментозно-индуцированных конкрементов приходится от 1% до 2% всех случаев уролитиаза [39].

Цефтриаксон плохо растворимый препарат с высокой экскрецией с мочой, что способствует кристаллизации [39, 40].

T. Kimata и соавт. [41] провели исследование типа «случай–контроль», в которое включено 83 ребенка с бактериальной пневмонией в возрасте от 3 мес до 8,9 лет. Дети разделены на две группы — 43 ребенка, получавших цефтриаксон (группа А), и 40 детей, получавших амоксициллин (группа В). У пациентов каждой группы взяты парные образцы сыворотки и мочи до и после лечения. Значимых различий в демографических характеристиках и биохимических показателях крови между группами не установлено. Однако среднее соотношение кальция к креатинину в моче (uCa/Cr , мг/мг) значительно выше у пациентов группы А, чем у пациентов группы В после лечения (0,19 против 0,09, $p < 0,001$), а анализ парных образцов мочи показал, что uCa/Cr значительно увеличилось после лечения только у пациентов группы А ($p < 0,001$). Обнаружена слабая статистически незначимая

связь между дозой цефтриаксона и uCa/Cr в группе А ($p=0,10$, $r=0,24$). Полученные результаты демонстрируют, что цефтриаксон потенциально может значительно увеличивать экскрецию кальция с мочой, что, в свою очередь, может быть связано с цефтриаксон-ассоциированным уролитиазом или образованием осадка [41].

Также следует отметить, что выявлены транзиторная гиперкальциурия и повышенная экскреция щавелевой и мочевой кислот [42], однако существуют исследования, подтверждающие образование кристаллов при нормальном уровне кальция в моче или других солей [43].

A. Louta и соавт. проведён систематический обзор [39], в который включено 33 исследования. Из них 12 — клинические случаи, 11 — проспективные исследования, 9 — ретроспективные исследования и только 1 — рандомизированное контролируемое исследование. Систематический обзор направлен на анализ известных эффектов применения цефтриаксона у госпитализированных педиатрических пациентов, включая оценку вероятности образования преципитатов и камней в желчевыводящих и мочевыводящих путях, а также изучение связи с анамнезом матери во время беременности. Результаты исследований проанализированы для понимания побочных эффектов и выявления любых предрасполагающих факторов.

Согласно полученным результатам, на образование кристаллов в моче после приема цефтриаксона влияют различные факторы риска, такие как застой мочи, семейный анамнез, метаболические нарушения (например, гиперкальциурия), изменение pH мочи, инфекция, факторы окружающей среды (например, высокая температура), низкий объем выделяемой мочи, высокая доза препарата, длительное лечение, высокая экскреция препарата с мочой и сопутствующая терапия. Наиболее распространённым проявлением стало образование камней в почках [43].

Хотя литолиз происходил рано (до конца первой недели), отмечены случаи растворения конкрементов, произошедшие через 7 мес [43].

Результаты систематического обзора и метаанализа результатов 8 клинических исследований ($n=760$), в котором предоставлена объединенная оценка частоты возникновения мочекаменной болезни, вызванной цефтриаксоном, у детей, показали, что частота уролитиаза, вызванного цефтриаксоном, составила 7% (95% ДИ 2–12%), при этом наблюдалась значительная вариабельность, обусловленная дизайном исследования и диагностическим подходом [25].

Согласно базе данных VigiAccesse⁹, при применении цефтриаксона зарегистрировано

⁹ VigiAccess. WHO global database of individual case safety reports.

2424 НР, связанных с нарушениями со стороны почек и мочевыводящих путей, что составляет 1% от общего числа всех НР. Структура НР, связанных с нарушениями со стороны почек и мочевыводящих путей: нефролитиаз — 129 сообщений, кристаллурия — 31 сообщение, уретерелитиаз — 24 сообщения, мочевого камня — 18 сообщений, камень мочевого пузыря — 13 сообщений, обструкция мочеточника — 6 сообщений, кристаллическая нефропатия — 4 сообщения, обструкция мочевых путей — 4 сообщения, камень уретры — 2 сообщения, обструкция уретры — 2 сообщения, обструкция мочевого пузыря — 1 сообщение.

Сводная информация по пациентам с урологической патологией, имеющим трансуретральные или мочеточниковые катетеры, представлена в таблице 2.

Терапия цефтриаксоном способна индуцировать преципитацию кальциевых солей препарата в мочевыводящих путях. Данный феномен преимущественно наблюдается в педиатрической популяции при введении высоких суточных доз (≥80 мг/кг) или кумулятивных доз свыше 10 г, особенно на фоне дегидратации и иммобилизации. Микролитогенез может носить субклинический характер либо манифестировать обструкцией мочеточников с последующим развитием постренальной острой почечной недостаточности. Явление полностью обратимо: экскреция кристаллов и восстановление уродинамики происходят после отмены антибиотика¹⁰.

Лекарственные взаимодействия с антикоагулянтами

Варфарин является наиболее широко используемым пероральным антикоагулянтом в мире [44]. Он представляет собой антагонист витамина К с узким терапевтическим диапазоном, на который влияют генетический полиморфизм, лекарственные взаимодействия и диета. Показаниями к применению антагонистов витамина К являются следующие [45]: фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, сердечная недостаточность, протез сердечного клапана, инсульт, венозная тромбоэмболия (ВТЭ), легочная эмболия, антифосфолипидный синдром.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространённый вид аритмии у взрослых, поражающая, по данным на 2019 год, приблизительно 59,7 млн человек во всем мире, что на 111% больше, чем в 1990 году [46].

За последние 20 лет распространённость ФП выросла на 33%, и прогнозируется, что к 2050 году

она увеличится более чем на 60%. Возраст играет решающую роль в факторах, способствующих развитию ФП. Ее распространённость низкая (0,1%) у взрослых моложе 55 лет, но возрастает до 5,9% у лиц в возрасте 65 лет и старше и до 9,0% у лиц в возрасте 80 лет и старше [46].

Фибрилляция предсердий связана с повышенным риском инсульта, поэтому пациентам с ФП рекомендуется принимать пероральные антикоагулянты (ОАК) для снижения этого риска [47].

Мировая распространённость и частота применения ОАК увеличились с 42% в 2010 году до 78% в 2018 году, соответственно. После внедрения прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) доля пользователей ОАК во всем мире увеличилась почти вдвое [48]. Учитывая высокую распространённость применения ОАК, важно оценить наличие клинически значимых взаимодействий ОАК с изучаемыми антибактериальными препаратами.

Многочисленные исследования убедительно подтверждают повышенный риск серьёзных кровотечений у пациентов, одновременно получающих антибиотики и варфарин [44, 49–51]. Цефалоспорины и амоксициллин/клавулановая кислота, несмотря на то, что не влияют на систему цитохрома P450, показали положительную корреляцию с повышением значений МНО.

Однако одним из распространённых осложнений, связанных с терапией варфарином, является повышенный риск серьёзных кровотечений, особенно при одновременном применении с лекарственными препаратами, способными влиять на его метаболизм [44].

В частности, антибиотики могут влиять на антикоагулянтный эффект варфарина посредством различных механизмов. Антибактериальные препараты могут индуцировать или ингибировать активность изофермента CYP2C9, имеющего решающее значение для метаболизма варфарина. Кроме того, некоторые антибиотики могут нарушать популяцию бактерий, продуцирующих витамин К, в кишечнике, дополнительно модулируя фармакологический ответ варфарина. В результате эти лекарственные взаимодействия могут либо усиливать, либо ослаблять эффективность варфарина, что может иметь потенциальные клинические последствия [44].

В литературе описано множество случаев одновременного применения амоксициллина или амоксициллин/клавулановой кислоты и варфарина, демонстрирующих повышение международного нормализованного отношения (МНО) и/или кровотечение в период от 7 дней после начала приема амоксициллина до 9 дней после прекращения терапии амоксициллином [44, 52, 53].

В проспективном поперечном обсервационном исследовании, проведённом M.I. Abdel-Aziz

¹⁰ Global hepatitis report 2026. Geneva: World Health Organization, 2026.

и соавт. [49] с участием 120 пациентов, изучалось влияние полифармации и высоких доз амоксициллина/клавуланата на выраженность антикоагулянтного эффекта варфарина у госпитализированных пациентов. Потенциально взаимодействующие препараты классифицировались в соответствии с их склонностью к повышению МНО или риска кровотечения. У 87,5% пациентов, получавших высокие дозы амоксициллин/клавулановой кислоты (10–12 г в сутки), значения МНО достигли ≥ 4 , по сравнению с 28,9% пациентов, получавших стандартную дозу (до 3,6 г в сутки) во время пребывания в стационаре ($p \leq 0,001$). Увеличение числа потенциально взаимодействующих препаратов, которые, как известно, повышают МНО, являлось значимым предиктором значений МНО ≥ 4 (ОР=2,5; 95% ДИ 1,3–4,7), а увеличение числа потенциально взаимодействующих препаратов, которые повышают риск кровотечений, являлось значимым предиктором возникновения эпизодов кровотечений (ОР=3,1; 95% ДИ 1,3–7,3). Это, вероятно, связано с тем, что большинство пенициллинов (за исключением нафциллина и диклоксациллина) подавляют кишечную микрофлору. Это приводит к уменьшению популяции бактерий, продуцирующих витамин К,

дефициту последнего и, как следствие, к усилению антикоагулянтного эффекта варфарина [54].

Меньшее количество кишечных бактерий, продуцирующих витамин К, вероятно, приведет к снижению количества витамин-К-зависимых плазменных факторов свертывания крови, усиливая антикоагулянтное действие варфарина [44].

Установлено, что цефалоспорины взаимодействуют с варфарином, усиливая риск гипопротромбинемии, ингибируя Р-гликопротеин и изменяя микрофлору желудочно-кишечного тракта [44].

Описан клинический случай развития гемартроза у пациентки 85 лет с флегмоной на фоне терапии цефалоспорином (цефтаролин) и варфарином, вследствие развившейся гипопротромбинемии [55].

Механизм взаимодействия цефтриаксона и варфарина в настоящее время недостаточно изучен. Однако известно, что антибиотики могут нарушать нормальную кишечную флору, которая вырабатывает значительное количество витамина К. Небольшое исследование с участием здоровых добровольцев показало, что кишечные бактерии вырабатывают приблизительно 1,6 мг менахинонов (синтезированного бактериями витамина К) [56].

Таблица 1 — Частота возникновения нежелательных реакций, связанных с нарушением функций печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы при применении амоксициллин/клавулановой кислоты, цефтриаксона, цефодизима

Нежелательная реакция	Амоксициллин/ клавулановая кислота ¹¹	Цефтриаксон ¹²	Цефодизим ¹³
ЩФ	нечасто	часто	редко
АЛТ	нечасто	часто	редко
АСТ	нечасто	часто	редко
Гепатит	очень редко	не выявлено	не выявлено
Холестатическая желтуха	очень редко	не выявлено	не выявлено
Панкреатит	Частота неизвестна	Применение цефтриаксона ассоциировано с редкими эпизодами панкреатита, патогенез которого может быть обусловлен феноменом билиарной псевдолиитазной обструкции. Несмотря на то, что исходная когорта пациентов характеризовалась высокой коморбидностью и наличием предсуществующих факторов риска холестаза (включая парентеральное питание), нельзя полностью исключить триггерную роль преципитатов, состоящих из кальций-цефтриаксоновых конгломератов, в просвете желчевыводящих протоков.	не выявлено

Примечание: ЩФ — щелочная фосфатаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

¹¹ Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. Амоксициллин+[Клавулановая кислота] порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 500 мг+100 мг, 1000 мг+200 мг (флаконы), ЛП-№(002949)-(РГ-РУ) от 07.08.2023. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

¹² Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. Цефтриаксон порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1.0 г (флаконы) ЛП-№(005496)-(РГ-РУ) от 17.05.2024/ — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

¹³ Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. Мизид-АГ (Цефодизим) порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 2000 мг, ЛП-№(010400)-(РГ-РУ) от 02.06.2025/ — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC

**Таблица 2 — Пациенты с урологической патологией,
имеющие трансуретральные или мочеточниковые катетеры**

Патология	Амоксициллин/клавулановая кислота	Цефтриаксон	Цефодизим
Гематурия	очень редко	редко	не выявлено
Глюкозурия	не выявлено	редко	не выявлено
Преципитаты в мочевых путях	У лиц с угнетенной почечной экскрецией формирование кристаллов и развитие обструктивной уropатии наблюдаются крайне редко, включая острую почечную недостаточность	Накопление кристаллических конгломератов в просвете мочевыводящих путей способно инициировать их обтурацию с последующим развитием постренальной острой почечной недостаточности	не выявлено

**Таблица 3 — Лекарственные взаимодействия цефодизима, цефтриаксона
и амоксициллин/клавулановой кислоты с пероральными антикоагулянтами (антагонисты витамина К)**

Взаимодействие	Амоксициллин/клавулановая кислота	Цефтриаксон	Цефодизим
Лейкопения	редко	часто	частота неизвестна
Тромбоцитопения	редко	часто	частота неизвестна
Коагулопатия	У пациентов, получавших комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой совместно с непрямymi антикоагулянтами, в редких случаях сообщалось об увеличении протромбинового времени (повышении МНО)	нечасто	частота неизвестна
Взаимодействие с антикоагулянтами (антагонисты витамина К)	В литературе описаны редкие случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При совместном назначении непрямых (пероральных) антикоагулянтов с комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты необходим контроль соответствующих показателей и может потребоваться коррекция дозы антикоагулянтов	При применении антагонистов витамина К на фоне терапии цефтриаксоном повышается риск кровотечения. Следует постоянно контролировать параметры свертывания крови и при необходимости корректировать дозу антагонистов витамина	не описано

Примечание: МНО — международное нормализованное отношение.

Цефтриаксон выводится с желчью примерно на 33–67%, образуя относительно высокие концентрации в кишечнике¹⁴. Эта фармакокинетическая особенность позволяет цефтриаксону в большей степени, чем другие антибиотики, экскретирующиеся преимущественно почками, нарушать нормальную кишечную флору, вызывая тем самым большее снижение синтеза витамина К.

В ретроспективном исследовании, проведенном L.M. Saum и соавт. [56] сравнивалось повышение МНО от исходного уровня у пациентов ($n=120$), получавших длительную терапию варфарином и имевших диагноз инфекции мочевыводящих путей, которые лечились цефтриаксоном, цефалоспорином первого поколения (цефазолином

или цефалексином), пенициллином (ампициллин/сульбактамом, амоксициллин/клавулановой кислотой, пиперацillin/тазобактамом). Установлено, что в группе цефтриаксона ($n=27$) наблюдалось статистически значимо более высокое пиковое значение МНО по сравнению со всеми другими исследованными антибиотиками (цефтриаксон — 3,56, цефалоспорины I поколения — 2,66, пенициллины — 2,98, ципрофлоксацин — 2,3; $p=0,004$), а также статистически значимо большая степень изменения значения МНО (+1,19, +0,66, +0,8, +0,275; $p=0,006$), и статистически значимо большее процентное изменение значения МНО по сравнению с ципрофлоксацином (54,4% против 12,7%; $p=0,037$) [56].

Цефтриаксон взаимодействует с варфарином, повышая значение МНО у пациента больше, чем другие обычно назначаемые антибиотики для лечения инфекции мочевыводящих путей.

¹⁴ Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. Цефтриаксон порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1,0 г (флаконы) ЛП-№(005496)-(РГ-РУ) от 17.05.2024.

Сводная информация о лекарственных взаимодействиях цефодизима, цефтриаксона и амоксициллин/клавулановой кислоты с пероральными антикоагулянтами (антагонисты витамина К) представлена в таблице 3.

В исследовании, проведенном в стационаре Тикур Анбесса [57], обнаружено умеренное лекарственное взаимодействие цефтриаксона с гепарином (22,6%) и варфарином (6,7%). У 6 пациентов (1,9%) наблюдались кровотечения или повышение МНО, при этом у одного пациента наступила смерть от кровотечения.

Подобные результаты получены и в другом ретроспективном исследовании, проведенном в больницах Восточной Эфиопии [58], в котором проанализированы медицинские карты 271 пациента. В общей сложности 71 препарат назначался одновременно с цефтриаксоном, наиболее часто — метронидазол и трамадол. Цефтриаксон чаще всего применялся с целью проведения послеоперационной профилактики ($n=80$, 27,5%), а также для лечения пневмонии ($n=62$, 21,3%). Среди одновременно назначаемых препаратов обнаружено умеренное лекарственное взаимодействие цефтриаксона с нефракционированным гепарином ($n=6$), варфарином ($n=5$) и эноксапарином ($n=1$).

Ограничения обзора

Выполненная работа имеет несколько важных ограничений, которые могут повлиять на интерпретацию и обобщение полученных результатов.

1. Ограничение дизайна и методологии. Авторами проведён несистематический обзор, что является главным ограничением данного исследования. Несмотря на то, что используемая нами база данных является наиболее широко распространённой в медицине, она не полностью охватывает всю доступную информацию.

2. Значительное количество исследований

носило ретроспективный характер и небольшую выборку пациентов. Крупные фармакоэпидемиологические исследования, оценивающие безопасность цефодизима в долгосрочной перспективе, отсутствуют, также мы не обнаружили работы, в которых напрямую сравнивались профили безопасности исследуемых препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что цефодизим, цефтриаксон и амоксициллин/клавулановая кислота являются эффективными антибактериальными препаратами при лечении инфекций у пациентов с коморбидной патологией. Вместе с тем их профиль безопасности различается и должен учитываться при выборе терапии у пациентов высокого риска.

Цефодизим продемонстрировал благоприятный профиль переносимости: в доступных клинических данных не отмечено сигналов гепатотоксичности и нефротоксичности, а также не выявлено клинически значимых лекарственных взаимодействий с пероральными антикоагулянтами, в отличие от цефтриаксона и амоксициллин/клавулановой кислоты. Эти особенности делают цефодизим потенциально предпочтительным вариантом у коморбидных пациентов, получающих антикоагулянтную терапию и/или имеющих факторы риска ЛИПП и почек.

Однако объём доступных клинических исследований цефодизима остаётся ограниченным, что не позволяет окончательно определить его место в терапии коморбидных пациентов по сравнению с более изученными цефтриаксоном и амоксициллин/клавулановой кислотой. Необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные и наблюдательные исследования, включающие пациентов с полиморбидностью и полипрагмазией, для более детальной оценки профиля безопасности и подтверждения полученных результатов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «АлФарма».

Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов.

При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Зырянов С.К. — определение концепции, формальный анализ, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Байбулатова Е.А. — визуализация, написание черновика 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. S H., Tripathi S., Venuturumilli R., K SP., Reddy G.H.V., Mukherjee B., Lakhani H.A. Adverse Drug Reactions and Drug Interactions in Multimorbid Patients: A Review of Current Evidence // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17, No. 11. – P. e97640. DOI: 10.7759/cureus.97640
2. Kunz Coyne A.J., Bouchard J., Durham S.H., Kang A.Y., Johannemann K.M., Moore W.J., Nguyen K., Sanders J., Sheveland C., Stimes G., Trinh T., Covington E.W.; ACCP Infectious Disease Practice and Research Network (PRN) Research Committee. Oral β -Lactams for Complicated Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Point-Counterpoint Comparison With Trimethoprim/Sulfamethoxazole and Fluoroquinolones // *Pharmacotherapy*. – 2026. – Vol. 46, No. 3. – P. e70118. DOI: 10.1002/phar.70118
3. Andrassy K. Safety profile of cefodizime. *Infection*. – 1992. – Vol. 20, Suppl 1. – P. S36–40. DOI: 10.1007/BF01709949
4. Al-Saadi M.A., Sultan S.S.N. Effect of Ceftriaxone versus Amoxicillin + Clavulanic Acid for Treatment of Acute Bacterial Rhino Sinusitis: Short Course Therapy // *Open Access Maced J Med Sci*. – 2018. – Vol. 6, No. 8. – P. 1419–1422. DOI: 10.3889/oamjms.2018.329
5. Amiri F., Safiri S., Aletaha R., Sullman M.J.M., Hassanzadeh K., Kolahi A.A., Arshi S. Epidemiology of urinary tract infections in the Middle East and North Africa, 1990–2021 // *Trop Med Health*. – 2025. – Vol. 53, No. 1. – P. 16. DOI: 10.1186/s41182-025-00692-x
6. Андреева Е.М., Захарова А.В., Изотова А.А., Крюкова Н.О., Михайлова Л.В., Припутневич Т.В., Рафальский В.В., Ройтман А.П., Шабанова Н.Е., Яковлев С.В. Структура возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации в 2022–2024 гг.: данные исследования RESOURCE-2 // *Урология*. – 2025. – № 5. – С. 5–17. DOI: 10.18565/urology.2025.5.5-17. EDN: HKQQRZ
7. Scaglione G., Canuti M., Offer M., Breschi V., Piralla A., Baldanti F., Del Castillo G., Scovenna F., Buoro S., Morani F., Cereda D., Bandera A., Gori A., Colaneri M. Burden and Outcomes of Severe Lower Respiratory Tract Infections with Unknown Etiology: A Retrospective Observational Study on Epidemiological Trends Over an 8-Year Period (2016–2024) // *Infect Dis Ther*. – 2025. – Vol. 14, No. 5. – P. 1075–1087. DOI: 10.1007/s40121-025-01148-9
8. Муслимова О.В., Сокова Е.А., Прокофьев А.Б., Жувалева М.В., Шапченко А.В., Александрова Т.В. Оценка влияния сопутствующих заболеваний на эффективность и безопасность β -лактамов антибиотиков у пациентов с внебольничной пневмонией // *Безопасность и риск фармакотерапии*. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 96–109. DOI: 10.30895/2312-7821-2022-10-2-96-109. EDN: BXYNBV
9. Langenberg C., Hingorani A.D., Whitty C.J.M. Biological and functional multimorbidity-from mechanisms to management // *Nat Med*. – 2023. – Vol. 29, No. 7. – P. 1649–1657. DOI: 10.1038/s41591-023-02420-6
10. Arumugham V.B., Gujarathi R., Cascella M. Third-generation cephalosporins. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
11. Рачина С.А., Алхлавов А.А., Гасанова Д.Р., Голуб А.В. Цефодизим: клинико-фармакологическая характеристика и потенциал клинического применения у пациентов с бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2023. – Т. 25, № 3. – С. 277–282. DOI: 10.36488/cmac.2023.3.277-282. EDN: IMQYZS
12. Mondemé M., Carnoy C., Sirard J.C., Faveeuw C. Treatment of Bacterial Infections with β -Lactams: Cooperation with Innate Immunity // *Infect Immun*. – 2023. – Vol. 91, No. 2. – P. e0050322. DOI: 10.1128/iai.00503-22
13. Lenfant B., Namour F., Logeais C., Coussediere D., Rivault O., Bryskier A., Surjus A. Pharmacokinetics of cefodizime following single doses of 0.5, 1.0, 2.0, and 3.0 grams administered intravenously to healthy volunteers // *Antimicrob Agents Chemother*. – 1995. – Vol. 39, No. 9. – P. 2037–2041. DOI: 10.1128/AAC.39.9.2037
14. Barradell L.B., Brogden R.N. Cefodizime // *Drugs*. – 1992. – Vol. 44. – P. 800–834. DOI: 10.2165/00003495-199244050-00008
15. Vuppalachchi R., Li Y.J., Rockey D.C., Halegoua-DeMarzio D., Fontana R.J., Bonkovsky H.L., Koh C., Odin J., Barnhart H., Hoofnagle J.H.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Clinical and Genetic Associations in Cephalosporin-Induced Liver Injury: Insights From the Drug-Induced Liver Injury Network // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2025. – Vol. 62, No. 10. – P. 1012–1022. DOI: 10.1111/apt.70284
16. Yao L., Wang C., Meng F., Shao S., Xu X. The Joint Global Epidemiology of Pancreatic Cancer and Pancreatitis: Co-Occurrence Patterns, Shared Risk Factors, and Projections to 2040 // *United European Gastroenterol J*. – 2026. – Vol. 14, No. 3. – P. e70209. DOI: 10.1002/ueg2.70209
17. Zhang B., Liu J., Bao N., Xue H., Feng H., Lu Z., Zhang D., Sun W., Shapaer T., Zhao Z., Shang D., Bao C., Chen Y. Global, regional, and national burden and future projections of pancreatitis: A Joinpoint, APC, and ARIMA modeling analysis // *Clin Exp Med*. – 2026. – Vol. 26, No. 1. – P. 66. DOI: 10.1007/s10238-025-02023-0
18. Драпкина О.М., Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Котова М.Б., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Литинская О.А., Покровская М.С., Филичина Е.М., Сопленкова А.Г., Гоманова Л.И., Долудин Ю.В., Ефимова И.А., Борисова А.Л., Карамнова Н.С., Швабская О.Б., Викторова И.А., Прищепа Н.Н., Редько А.Н., Якушин С.С., Репкина Т.В., Гоношилова Т.О., Кудрявцев А.В., Белова Н.И., Шагров Л.Л., Самотруева М.А., Ясеняевская А.Л., Чернышева Е.Н., Глуховская С.В., Левина И.А., Ширшова Е.А., Доржиева Е.Б., Урбанова Е.З., Боровкова Н.Ю., Курашин В.К., Токарева А.С., Рагино Ю.И., Симонова Г.И., Худякова А.Д., Никулин В.Н., Аслямов О.Р., Хохлова Г.В., Соловьева А.В., Родионов А.А., Крячкова О.В., Шамурова Ю.Ю., Танцырева И.В., Барышникова И.Н., Атаев М.Г., Раджабов М.О., Исаханова М.М., Уметов М.А., Эльгарова Л.В., Хакуашева И.А., Ямашкина Е.И., Есина М.В., Куняева Т.А., Никитина А.М., Спиридонова Ю.Е., Саввина Н.В., Наумова Е.А., Юдин В.С., Кескинов А.А., Каштанова Д.А., Юдин С.М., Концевая А.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени и ее ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска (данные российских эпидемиологических исследований) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2025. – Т. 24, № 2. – С. 4316. DOI: 10.15829/1728-8800-2025-4316. EDN: CVQNXA

19. Åberg F., Jiang Z.G., Cortez-Pinto H., Männistö V. Alcohol-associated liver disease-Global epidemiology // *Hepatology*. – 2024. – Vol. 80, No. 6. – P. 1307–1322. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000899
20. Amonker S., Houshmand A., Hinkson A., Rowe I., Parker R. Prevalence of alcohol-associated liver disease: a systematic review and meta-analysis // *Hepatol Commun*. – 2023. – Vol. 7, No. 5. – P. e0133. DOI: 10.1097/HCP.0000000000000133
21. Díaz L.A., Idalsoaga F., Danpanichkul P., Murray F., Arab J.P. The global epidemiology of alcohol-associated liver disease // *Hepatol Commun*. – 2026. – Vol. 10, No. 5. – P. e0947. DOI: 10.1097/HCP.0000000000000947.
22. Jones M.W., Gnanapandithan K., Panneerselvam D., Ferguson T. Chronic Cholecystitis. – 2023. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
23. Jones M.W., Santos G., Patel P.J., O'Rourke M.C. Acute Cholecystitis. – 2025. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
24. Du Y., Kang M., Mena J., Stoller M.L., Ho S.P., Li J. Structure and elemental composition of Ceftriaxone induced pediatric nephrolithiasis // *Urolithiasis*. – 2021. – Vol. 49, No. 4. – P. 309–320. DOI: 10.1007/s00240-020-01231-5
25. Yaseen T., Alam K., Zawiah M., Suleiman A.K., Khan A.H. Ceftriaxone-induced cholelithiasis in pediatrics: pooled frequency, symptoms, and associated factors - systematic review and meta-analysis // *Ital J Pediatr*. – 2025. – Vol. 51, No. 1. – P. 284. DOI: 10.1186/s13052-025-02057-w
26. Abe S. A case of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in an elderly patient with renal dysfunction // *IDCases*. – 2017. – Vol. 9. – P. 62–64. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.06.007
27. Sgro C., Clinard F., Ouazir K., Chanay H., Allard C., Guilleminet C., Lenoir C., Lemoine A., Hillon P. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36, No. 2. – P. 451–455. DOI: 10.1053/jhep.2002.34857
28. De Valle M.B., Av Klinteberg V., Alem N., Olsson R., Björnsson E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2006. – Vol. 24, No. 8. – P. 1187–1195. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03117.x
29. de Abajo F.J., Montero D., Madurga M., García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study // *Br J Clin Pharmacol*. – 2004. – Vol. 58, No. 1. – P. 71–80. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x
30. Tagashira T., Odawara R., Suga N., Nakamura R., Tagashira M., Minematsu K. Risk factor analysis for ceftriaxone-associated liver dysfunction in older patients // *J Pharm Health Care Sci*. – 2026. – Vol. 12, No. 1. – P. 20. DOI: 10.1186/s40780-026-00554-6
31. Jin C., Xiu W.L., Liu Y., Hao X.W., Dong Q. Clinical features and outcomes of pseudolithiasis induced by ceftriaxone in Chinese children: a single-center observational study // *Front Pediatr*. – 2025. – Vol. 13. – P. 1527014. DOI: 10.3389/fped.2025.1527014.
32. Ammendolia I., Mannucci C., Esposito E., Calapai G., Currò M., Midiri P., Cardia L., Calapai F. Hepatotoxicity and Antimicrobial Resistance to Amoxicillin and Amoxicillin/Clavulanic Acid: Data Analysis from EudraVigilance // *Molecules*. – 2025. – Vol. 30, No. 18. – P. 3825. DOI: 10.3390/molecules30183825
33. Huttner A., Bielicki J., Clements M.N., Frimodt-Møller N., Muller A.E., Paccaud J.P., Mouton R.W. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage // *Clin Microbiol Infect*. – 2020. – Vol. 26, No. 7. – P. 871–879. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.11.028
34. Ortland I., Mirjalili M., Kullak-Ublick G.A., Peymani P. Drug-induced liver injury in Switzerland: an analysis of drug-related hepatic disorders in the WHO pharmacovigilance database VigiBase from 2010 to 2020 // *Swiss Med Wkly*. – 2021. – Vol. 151. – P. w20503. DOI: 10.4414/smww.2021.20503
35. García Rodríguez L.A., Stricker B.H., Zimmerman H.J. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid // *Arch Intern Med*. 1996. – Vol. 156. – P. 1327–1332. DOI: 10.1001/archinte.1996.00440110099013
36. García Rodríguez L.A., Stricker B.H., Zimmerman H.J. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid // *Arch Intern Med*. – 1996. – Vol. 156, No. 12. – P. 1327–1332. DOI: 10.1001/archinte.1996.00440110099013
37. Guarino M., Perna B., Pastorelli A., Bertolazzi P., Caio G., Maritati M., De Giorgio R., Contini C. A case of ceftriaxone-induced liver injury and literature review // *Infez Med*. – 2022. – Vol. 30, No. 2. – P. 293–297. DOI: 10.53854/liim-3002-16
38. Zettwoch A.D., Okobi O.E., Millan M., Perez Fonte A., Figueroa R.S., Fatuki T.A., De la Vega R.J., Hernandez Borges S., Diaz-Miret M. Suspected Drug-Induced Liver Injury Associated With Ceftriaxone: A Case Report // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17, No. 7. – P. e88419. DOI: 10.7759/cureus.88419
39. Louta A., Kanellopoulou A., Alexopoulou P.L., Mathiou F., Faidra Foteini T., Athanasios V., Antonios V., Andreas P., Ioannis G., Despoina G., Ioannis S., Ageliki K., Xenophon S. Ceftriaxone administration associated with lithiasis in children: guilty or not? A systematic review // *J Pers Med*. – 2023. – Vol. 13, No. 4. – P. 671. DOI: 10.3390/jpm13040671
40. Daudon M., Frochot V., Bazin D., Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment // *Drugs*. – 2018. – Vol. 78, No. 2. – P. 163–201. DOI: 10.1007/s40265-017-0853-7
41. Kimata T., Kaneko K., Takahashi M., Hirabayashi M., Shimo T., Kino M. Increased urinary calcium excretion caused by ceftriaxone: possible association with urolithiasis // *Pediatr Nephrol*. – 2012. – Vol. 27, No. 4. – P. 605–609. DOI: 10.1007/s00467-011-2038-z
42. Mohkam M., Karimi A., Gharib A., Daneshmand H., Khatami A., Ghojevand N., Sharifian M. Ceftriaxone associated nephrolithiasis: a prospective study in 284 children // *Pediatr Nephrol*. – 2007. – Vol. 22, No. 5. – P. 690–694. DOI: 10.1007/s00467-006-0401-2
43. Youssef D.M., Sherief L.M., Sherbiny H.S., ElAttar M.Y., Sheikh A.R., Fawzy F.M., Adham T. Prospective study of nephrolithiasis occurrence in children receiving ceftriaxone // *Nephrology (Carlton)*. – 2016. – Vol. 21, No. 5. – P. 432–437. DOI: 10.1111/nep.12625
44. Vega A.J., Smith C., Matejowsky H.G., Thornhill K.J., Borne G.E., Mosieri C.N., Shekoohi S., Cornett E.M., Kaye A.D. Warfarin and Antibiotics: Drug Interactions and Clinical Considerations // *Life (Basel)*. – 2023. – Vol. 13, No. 8. – P. 1661. DOI: 10.3390/life13081661
45. Amaraneni A., Chippa V., Goldin J., Rettew A.C.

- Anticoagulation Safety. – 2024. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
46. Pengo V., Marongiu F., Barcellona D. Are the Direct Oral Anticoagulants Better Than Warfarin for the Prevention and Treatment of Stroke and Atrial Fibrillation? // *Handb Exp Pharmacol.* – 2026. – Vol. 291. – P. 15–38. DOI: 10.1007/164_2025_785
47. Chao T.F., Potpara T.S., Lip G.Y.H. Atrial fibrillation: stroke prevention // *Lancet Reg Health Eur.* – 2024. – Vol. 37. – P. 100797. DOI: 10.1016/j.lanepe.2023.100797
48. Grymonprez M., Simoens C., Steurbaut S., De Backer T.L., Lahousse L. Worldwide trends in oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation from 2010 to 2018: a systematic review and meta-analysis // *Europace.* – 2022. – Vol. 24, No. 6. – P. 887–898. DOI: 10.1093/europace/euab303
49. Abdel-Aziz M.I., Ali M.A., Hassan A.K., Elfaham T.H. Warfarin-drug interactions: An emphasis on influence of polypharmacy and high doses of amoxicillin/clavulanate // *J Clin Pharmacol.* – 2016. – Vol. 56, No. 1. – P. 39–46. DOI: 10.1002/jcph.583
50. Vitry A.I., Roughhead E.E., Ramsay E.N., Preiss A.K., Ryan P., Gilbert A.L., Caughey G.E., Shakib S., Esterman A., Zhang Y., McDermott R.A. Major bleeding risk associated with warfarin and co-medications in the elderly population // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2011. – Vol. – 20, No. 10. – P. 1057–1063. DOI: 10.1002/pds.2219
51. Lane M.A., Zeringue A., McDonald J.R. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans // *Am J Med.* – 2014. – Vol. 127, No. 7. – P. 657–663.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.01.044
52. Bandrowsky T., Vorono A.A., Borris T.J., Marcantoni H.W. Amoxicillin-related postextraction bleeding in an anticoagulated patient with tranexamic acid rinses // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996. – Vol. 82, No. 6. – P. 610–612. DOI: 10.1016/s1079-2104(96)80433-1
53. Wood G.D., Deeble T. Warfarin: dangers with antibiotics // *Dent Update.* – 1993. – Vol. 20, No. 8. – P. 350–353.
54. Davydov L., Yermolnik M., Cuni L.J. Warfarin and amoxicillin/clavulanate drug interaction // *Ann Pharmacother.* – 2003. – Vol. 37, No. 3. – P. 367–370. DOI: 10.1345/aph.1C243
55. Bohm N.M., Crosby B. Hemarthrosis in a patient on warfarin receiving ceftaroline: a case report and brief review of cephalosporin interactions with warfarin // *Ann Pharmacother.* – 2012. – Vol. 46, No. 7-8. – P. e19. DOI: 10.1345/aph.1Q771
56. Saum L.M., Balmat R.P. Ceftriaxone Potentiates Warfarin Activity Greater Than Other Antibiotics in the Treatment of Urinary Tract Infections // *J Pharm Pract.* – 2016. – Vol. 29, No. 2. – P. 121–124. DOI: 10.1177/0897190014544798
57. Sileshi A., Tenna A., Feyissa M., Shibeshi W. Evaluation of ceftriaxone utilization in medical and emergency wards of Tikur Anbessa specialized hospital: a prospective cross-sectional study // *BMC Pharmacol Toxicol.* – 2016. – Vol. 17. – P. 7. DOI: 10.1186/s40360-016-0057-x
58. Amare F., Gashaw T., Sisay M., Baye Y., Tesfa T. The appropriateness of ceftriaxone utilization in government hospitals of Eastern Ethiopia: A retrospective evaluation of clinical practice // *SAGE Open Med.* – 2021. – Vol. 9. – P. 20503121211051525. DOI: 10.1177/20503121211051525

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 ГБУЗ г. Москвы «ГКБ № 24 ДЗ

г. Москвы». ORCID ID: 0000-0002-6348-6867. E-mail: zyryanov-sk@rudn.ru

Байбулатова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Минобрнауки России. ORCID ID: 0000-0003-3013-5697. E-mail: baybulatova-ea@rudn.ru

