



Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ТЕЗИСЫ XIII ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ И КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ
МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ»**

Санкт-Петербург
23-24 апреля
2026 года



Министерство здравоохранения Российской Федерации

**Департамент регулирования обращения лекарственных средств
и медицинских изделий**

**ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»**

**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова»**

**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии
и неврологии им. В.М. Бехтерева»**

Российское научное общество фармакологов

**Санкт-Петербургское региональное отделение межрегиональной
общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов»**

**Санкт-Петербургское отделение международного общества
фармакоэкономических исследований и научного анализа исходов /
International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)**



Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ТЕЗИСЫ XIII ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ
И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ И КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ
МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ»**

Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2026 г.

**Под ред. Э.Э. Звартау, Е.М. Крупицкого, А.В. Волуйской,
Т.С. Ярославцевой**

УДК
ББК

В сборник включены тезисы XIII Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств и клинических испытаний медицинских изделий». Представленные в сборнике тезисы посвящены основным темам конференции: обращению с персональными данными в клинических исследованиях, проведению доклинических исследований безопасности лекарственных средств, доклиническим исследованиям специфической активности и трансляционным моделям, методам биоинформатики и молекулярного моделирования в разработке лекарственных препаратов, фармакотерапии и клиническим испытаниям медицинских изделий в психиатрии и наркологии, применению данных реальной клинической практики при разработке лекарственных средств, фармаконадзору в текущих реалиях в России, регуляторным вопросам клинических исследований в педиатрии, достижениям и перспективам Евразийского рынка лекарств, вопросам биомедицинской статистики и управлению данными в доклинических и клинических исследованиях. Сборник предназначен для врачей различных специальностей, клинических фармакологов, биостатистиков, а также исследователей, работающих в области экспериментальной и клинической фармакологии.

ISBN

УДК
ББК

©

ОЦЕНКА МУТАГЕННОСТИ И ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО МИМЕТИКА НЕЙРОТОРОФИНА-3

Алексеев И.В., Чайка З.В., Мирошкина И.В.,
Жанатаев А.К.

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»
Москва*

Актуальность. Нейротрофин-3 (NT-3) играет ключевую роль в нервной системе, обеспечивая рост и дифференцировку нейронов, однако, высокая молекулярная масса, низкая биодоступность и способность вызывать побочные эффекты при системном введении ограничивают применение полноразмерных нейротрофинов в клинической практике. На базе структуры экспонированного участка 4-й петли NT-3 синтезирован его димерный дипептидный миметик гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-аспарагинил-L-аспарагина) (соединение ГТС-301), обладающий мнемотропным и анальгетическим действием в опытах *in vivo*. Одним из обязательных этапов доклинического исследования лекарственных кандидатов является оценка мутагенности и острой токсичности, при этом на ранних этапах предпочтительны парентеральные способы введения.

Цель исследования. Оценка мутагенности и острой токсичности на мышцах при внутрибрюшинном введении ГТС-301.

Методы исследования. Мутагенность определяли на индикаторных штаммах *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535 и TA1537. ГТС-301 в виде субстанции (t пл. 214-229оС (с разл.); $[\alpha]_{D22} - 20,2^{\circ}$ (с 1, DMSO)) использовали в концентрации: 0,16; 0,8; 4; 20; 100; 500 мкг/мл. Время экспозиции составило 90 минут, после чего культуры разводили в рН-индикаторной среде без гистидина с дальнейшим разливанием по 48 лункам с 48 ч инкубацией при 37 °С. Ревертантные колонии (прототрофы по гистидину) формировали жёлтые лунки (снижение рН). Процедура анализа состояла из подсчёта лунок с ревертантными колониями для каждой концентрации с дальнейшим сравнением с негативным контролем. При оценке острой токсичности ГТС-301 в виде субстанции в 1 % растворе крахмала вводили внутрибрюшинно однократно белым беспородным мышам в максимально возможном объеме и концентрации. Измеряли динамику массы тела, массу потребляемого корма и объёма воды. На 15 сутки были проведены эвтаназия и патологоанатомическое вскрытие.

Результаты. При оценке мутагенности показано отсутствие позитивных лунок на высших концентрациях ГТС-301. При оценке острой токсичности в ходе 14-дневного наблюдения зафиксирована гибель одной самки, произошедшая на вторые сутки из-за расстройства кровообращения. К концу эксперимента в группе 1г/кг потребление корма повысилось на 24%, а в группе 2 г/кг прирост массы тела у самцов был на 35% выше контроля ($p < 0,05$). Морфология внутренних органов животных опытных групп была идентична морфологии контрольной группы

Выводы. ГТС-301 не проявляет мутагенной активности на индикаторных штаммах *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535 и TA1537 в вариантах с метаболической активацией S9 и без таковой. Димерный дипептидный миметик 4-й петли является практически нетоксичным в дозах 1 г/кг и 2 г/кг по классификации Сидорова К. К. (1973 г.) и может быть отнесено к 5 классу токсичности. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Номер темы государственного задания FGFG-2024-0001.

**ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ
ДИМЕРНОГО ДИПЕПТИДНОГО МИМЕТИКА
НЕЙРОТРОФИНА NT-3 – ГТС-301 НА МОДЕЛИ
ДОКСОРУБИЦИНОВОЙ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ IN VITRO**
**Антипова Т.А., Николаев С.В., Логвинов И.О.,
Алексеев И.В., Колик Л.Г.**

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»
Москва*

Актуальность. Доксорубин (ДОКС) широко применяется в терапии наиболее распространённых злокачественных опухолей. ДОКС является ингибитором топоизомеразы II и оказывает противоопухолевое действие, внедряясь в ДНК и вызывая как разрывы, так и интеркаляцию цепей ДНК, а также нарушает синтез РНК. Некоторые данные *in vitro* показывают, что как апоптоз, так и окислительный стресс могут быть связаны с нейротоксичностью, вызванной ДОКС (Lopes M.A, 2011). Поиск лекарственных средств, снижающих нейротоксичность при сохранении противоопухолевой активности средств химиотерапии, является актуальной задачей. Ранее на моделях окислительного стресса и глутаматной ток-

сичности на культуре гиппокампальных клеток линии NT-22 нами было показано, что гексаметилендиамида бис-(N-моносукцинил-L-аспарагинил-L-аспарагина) (ГТС-301), димерный дипептидный миметик 4-й петли NT-3, обладает нейропротекторным действием.

Целью данного исследования стали разработка модели нейротоксичности, вызванной ДОКС, в immortalized клетках гиппокампа мыши линии NT-22 и оценка с её помощью нейропротекторного потенциала ГТС-301.

Методы. Для разработки модели ДОКС-индуцированной нейротоксичности клетки NT-22 рассеивали на 96-луночные культуральные планшеты, обработанные поли-D-лизином. Раствор ДОКС вносили в культуральную среду в конечных концентрациях 100 – 1 нМ. Спустя 48 ч после внесения ДОКС среду заменяли на обычную. Через 24 ч выполняли измерение жизнеспособности клеток с использованием МТТ-теста. ГТС-301 растворяли в деионизованной воде при нагревании и вносили за 60 минут до ДОКС или сразу после смены среды в конечных концентрациях 10–5 – 10–8М. NT-3 (10–9 М) использовали в качестве положительного контроля.

Результаты. ДОКС в исследуемом диапазоне концентраций вызывал дозозависимое статистически значимое снижение жизнеспособности клеток по данным МТТ-теста. Для дальнейших исследований была выбрана конечная концентрация ДОКС 8 нМ, которая вызывала ярко выраженное, но не чрезмерное снижение жизнеспособности клеток (до 66% от контроля). NT-3 оказывал достоверное нейропротекторное действие. ГТС-301 защищал клетки NT-22 от токсического действия ДОКС при внесении за 60 мин до повреждения в концентрациях 10–5 – 10–7М, а при внесении после – во всем диапазоне исследуемых концентраций 10–5 – 10–8М, восстанавливая жизнеспособность клеток в обеих схемах эксперимента до 90 – 95% от контроля. Однако в концентрации 10–8М протекторное действие ГТС-301 снижалось (85% от контроля).

Выводы. 1. Разработана модель доксорубициновой нейротоксичности на гиппокампальных клетках линии NT-22 с определением оптимальных эффективных концентраций повреждающего фактора. 2. Выявлено нейропротекторное действие дипептидного миметика NT-3 – ГТС-301 на модели доксорубициновой нейротоксичности в гиппокампальных клетках линии NT-22. Работа выполнена по теме госзадания FGFG-2025-0003 «Технологии сбережения здоровья на основе методологии доклинических исследований безопасности лекарственных средств».

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В МОДЕЛИ ФЕТАЛЬНОГО ВАЛЬПРОАТНОГО СИНДРОМА У КРЫС

Басалай А.А.

*Институт физиологии НАН Беларуси
Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Расстройства аутистического спектра (РАС) относятся к группе нарушений нейроразвития, характеризующихся дефицитом социального взаимодействия и коммуникации, а также стереотипным, повторяющимся набором интересов и действий. РАС является одной из актуальных проблем в современной медицине, что связано с неоднородностью проявлений, отсутствием единой концепции относительно этиологии и механизмов развития этих нарушений. По данным ВОЗ в 2021 году данной патологией страдал примерно каждый 127-й человек. В настоящее время для изучения патогенеза РАС используются грызуны с моделью фетального вальпроатного синдрома (ФВС). Однако, в литературе в основном представлены сведения о моделировании ФВС у потомства мужского пола и мало изучен вопрос о формировании данной патологии у потомства женского пола.

Цель исследования. Выявить гендерные различия в развитии фетального вальпроатного синдрома у крыс Wistar.

Материалы и методы. Все манипуляции соответствовали требованиям биозтики о защите позвоночных животных. ФВС у потомства крыс моделировали путем однократного внутрибрюшинного введения раствора натриевой соли вальпроевой кислоты в дозе 600 мг/кг самкам на 13-й день беременности. У потомства крыс с ФВС был проведен осмотр на наличие врожденных аномалий развития, выполнены тесты «Горячая пластинка», «Открытое поле» (ОП), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), уровни нейротрофического фактора мозга (BDNF) и програнулина (PGRN) в сыворотке крови определены методом ИФА-анализа. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10.0.

Результаты. У крыс-самцов с ФВС ($n = 31$) выявлены врожденные аномалии развития у 68 % животных, зафиксировано статистически значимое увеличение значений латентного периода ноцицептивных реакций на термический стимул. При проведении поведенческих тестов обнаружен высокий уровень тревожности, выявлено снижение исследовательской и двигательной активности. По результатам иммуноферментного анализа сыворотки крови установлено достоверное уменьшение содержания

BDNF, что свидетельствует о снижении нейротрофического обеспечения мозга. Зафиксировано увеличение концентрации PGRN в сыворотке крови, что может являться косвенным признаком воспалительного процесса в мозге. У крыс-самок с ФВС (n = 49) врожденные аномалии развития выявлены у 69 % особей, также обнаружено достоверное увеличение значений латентного периода ноцицептивных реакций на термический стимул. По результатам тестов ОП и ПКЛ не выявлено существенных изменений в поведении животных. Концентрация BDNF в сыворотке крови была снижена, но уровень PGRN оставался сохранным.

Выводы. У крыс-самцов фетальный вальпроатный синдром проявляется более выражено в отношении поведенческих характеристик, чем у крыс-самок. Однако, врожденные аномалии развития, нарушение ноцицептивных реакций, изменение нейротрофического фактора мозга характерно для обоих полов животных при моделировании фетального вальпроатного синдрома.

БОЛЬШИЕ ЯЗЫКОВЫЕ МОДЕЛИ КАК ИНСТРУМЕНТ МЕДИЦИНСКОГО ПИСАТЕЛЯ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ СИНОПСИСОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Арнаутов В.С.

ИП Арнаутов В.С.

Москва

В последние годы большие языковые модели (Large Language Models, LLM) активно внедряются в процессы разработки и сопровождения клинических исследований. В докладе рассматривается практический опыт применения LLM в качестве ассистента медицинского писателя и элемента инфраструктуры управления знаниями организации при подготовке синопсисов клинических исследований, а также при поиске и систематизации информации о лекарственных препаратах.

Показано, что использование LLM позволяет ускорить формирование черновых версий синопсисов клинических исследований за счёт автоматизированного составления необходимых разделов. Отдельное внимание уделено применению LLM для первичного анализа научной литературы с последующей верификацией результатов специалистом.

На примере реальных синопсисов и поисковых запросов продемонстрированы как возможности, так и ограничения данного подхода. Об-

суждаются распространённые ошибочные заблуждения об ИИ, включая представление о LLM как об «автономном эксперте», способном заменять клинического исследователя, и недооценку рисков галлюцинаций и контекстных искажений. Подчёркивается, что LLM следует рассматривать не как специалиста, а как инструмент поддержки принятия решений, эффективность которого напрямую зависит от качества входных данных, формулировки запросов и обязательного экспертного контроля.

ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ПЕРЕВЯЗКИ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ И ОЦЕНКА РАЗВИВШИХСЯ КОГНИТИВНЫХ И СЕНСОМОТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ

Багметова В.В., Мягкова И.А., Кузнецова Е.В., Тарасов А.С.

*НЦИЛС ВолгГМУ
Волгоград*

Актуальность. В связи с возрастающей необходимостью введения в испытательных лабораториях стандартов семейства ISO 9000 (ГОСТ ISO/IEC 17025-2019) появилась потребность в валидации установок и методик, используемых внутри конкретных лабораторий для получения ожидаемых результатов (Голубкова Е.В. и др., 2023; Бондаренко Н.А., 2017).

Цель настоящего исследования – провести валидацию методики односторонней перевязки общей сонной артерии и оценить развившиеся нарушения у крыс в водном лабиринте Морриса и в тесте «вермишели».

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 193 белых беспородных 4-месячных крысах самцах, содержащихся в стандартных условиях вивария в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010г. по охране используемых в научных целях животных. Хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) вызывали левосторонней перевязкой общей сонной артерии (ОСА) (Куркин Д.В. и др., 2017) под наркозом (золетил/ксилазин в дозе 20/8 мг/кг внутривенно). Обучаемость и сохранение долговременной пространственной памяти оценивали в тесте «Водный лабиринт Морриса» (ВЛМ) (Vorhees C.V., Williams M.T., 2006), а сенсомоторные нарушения – в тесте «вермишели» (Rachel P. Allred et al., 2008). Исследование включало 2 этапа: I этап – тестирование через 40 дней после перевязки ОСА, II этап – тестирование через 70 дней после

перевязки ОСА. Статистический анализ: однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с post-hoc тестом Тьюки для парных сравнений.

Результаты. На I этапе исследования в ВЛМ у оперированных крыс по сравнению с интактными животными количество заплывов в квадрант с платформой, количество пересечений места платформы и время плавания в квадранте с платформой были статистически значимо меньше на 29.9%, на 38.58% и на 40.71% соответственно ($p < 0.05$). В тесте «вермишели» в группе животных с ХНМК показатель «время съедания вермишели» был статистически значимо больше на 132.54%, количество атипичных захватов вермишели больше в 90 раз, а количество типичных захватов вермишели статистически значимо меньше на 97.09% по сравнению с интактной группой ($p < 0.05$). На II этапе в ВЛМ в группе оперированных животных по сравнению с животными интактной группы количество заплывов в квадрант с платформой и время плавания в квадранте с платформой были меньше на 48.37% и 48.97% соответственно ($p < 0.05$).

Выводы. Таким образом, проведенное исследование показывает, что выявленные когнитивные и сенсомоторные нарушения у крыс на фоне ХНМК путем односторонней перевязки общей сонной артерии в ВЛМ и в тесте «вермишели», подтверждают валидность воспроизводимой методики.

**ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО
ТЕСТИРОВАНИЯ КОНТРОЛЬНОГО СПИСКА
RIGHT-COIF ДЛЯ АНАЛИЗА РОССИЙСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ
РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРЯМЫХ
ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ТРАВМАТОЛОГИИ
И ОРТОПЕДИИ**

**Байбулатова Е.А., Ченкуров М.С., Коровякова Э.А.,
Зырьянов С.К., Зиганшина Л.Е.**

*Кафедра общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО
РУДН им. Патриса Лумумбы
ГБУЗ ГКБ №24 ДЗ г. Москвы,
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
Москва, Казань*

Цель. Целью исследования было изучить возможность применения международного инструмента RIGHT-CoI&F для оценки российских

клинических рекомендаций, содержащих информацию по применению прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) на предмет представления информации по конфликтам интересов и финансированию. **Методы.** Мы проанализировали четыре документа по клиническим рекомендациям в области травматологии и ортопедии, отобранные в рубрикаторе клинических рекомендаций МЗ РФ, в которых упоминаются ПОАК. Были сформированы две группы респондентов (3 оценщика, имевших опыт (эксперты), и 3 оценщика без опыта (наивные)). Для оценки качества представления клинических рекомендаций и самих доменов использовали международный валидированный и рекомендованный к применению контрольный список (опросник) RIGHT-COI&F.

Результаты. «Наивные» оценщики присудили более высокий общий балл всем четырём клиническим рекомендациям (26–45%), чем оценщики с опытом (24–25%). По домену 1 «Конфликт интересов» баллы у специалистов без опыта составили 18–43%, в отличие от опытных коллег (15–16%). Наименьшие показатели были получены доменом 2 «Финансирование»: 2–39% у «наивных» оценщиков и 0% у экспертов, ранее работавших с инструментом RIGHT-COI&F.

Выводы. Международный инструмент RIGHT-COI&F может быть применён для оценки отечественных клинических рекомендаций. Использование опросника RIGHT-COI&F требует обучения и инструктажа персонала, ранее не применявшего подобные оценочные методы. В проанализированных клинических рекомендациях выявлено недостаточное представление информации по вопросам финансирования проекта разработки клинических рекомендаций и потенциальному конфликту интересов разработчиков.

МЕТОДЫ ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА У ЮВЕНИЛЬНЫХ КРОЛИКОВ В РАМКАХ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Баннова А.Е

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

Санкт-Петербург

Актуальность. В рамках доклинических исследований биотехнологических препаратов принципиальное значение имеет репрезента-

тивность получаемых экспериментальных данных, которая может быть достигнута при включении в исследования животных, различающихся по морфометрическим параметрам и относящихся к различным возрастным группам. Кролики являются одной из наиболее широко используемых тест-систем в доклинических исследованиях. Однако существующие на сегодня данные по венозному доступу для половозрелых животных разрознены, а методические рекомендации для особей ювенильного возраста фактически отсутствуют. Не определены оптимальные техники катетеризации, не установлены возрастные ограничения для проведения манипуляций, не разработаны критерии подбора размеров катетеров, что значительно осложняет осуществление венозного доступа и повышает риск травматизации сосудистого русла и возникновения стресса у молодых животных.

Целью исследования было определение минимального возраста кроликов для осуществления венозного доступа посредством катетеризации ушной краевой вены.

В качестве тест-систем использовали 8 самок и 8 самцов кроликов породы советская шиншилла. Возраст животных составил от 29 до 70 дней, масса – от 340 до 1886 граммов. С момента рождения осуществлялся еженедельный осмотр краевой вены уха животных на предмет возможности введения иглы-бабочки размера 27G или внутривенного периферического катетера размера 26G. После получения положительного результата было начато проведение ангиографического исследования. В качестве общих анестетиков использовали комбинацию препаратов «Везотил» в дозе 5 мг/кг и «Ксила» в дозе 2 мг/кг, в качестве контрастного вещества использовался препарат Тразограф, который вводился через шприцевой насос с контролируемой скоростью инфузии 20 мл/ч, что обеспечивало оптимальную визуализацию сосудистого русла на рентген-изображениях. Параметры рентгенографии: скорость – 45 кВ, выдержка – 50 мс, сила рентгеновских лучей – 50 мА, экспозиция – 2,5 мА/с, фокусное расстояние – 60 см. Снимки были получены для шести возрастных точек: 29, 34, 40, 50, 63 и 70 суток постнатального развития.

Результаты исследования подтвердили возможность внутривенного доступа через катетеризацию краевой ушной вены для кроликов начиная с возраста 29-35 дней. При сравнительном анализе инструментария установлено, что применение игл-бабочек, имеющих самый минимальный диаметр, сопряжено с существенными рисками нару-

шения целостности сосудистых стенок вен уха, таким образом к использованию рекомендованы периферические внутривенные катетеры диаметра 26G, которые являются более оптимальными и менее травматичными инструментами для катетеризации кроликов ювенильного возраста.

Выводы. В дальнейшем, на основе снятых рентген-изображений планируется провести измерение диаметров вен для каждой из возрастных точек, полученные данные лягут в основу рекомендаций по подбору инструментов для осуществления венозного доступа для кроликов ювенильного возраста.

ТЕРАПИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И АКТУАЛЬНЫЕ ДИСКУССИИ

Бениашвили А.Г.

*Научный отдел междисциплинарных исследований
психического здоровья,*

*ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ»
Москва*

Артериальная гипертония (АГ) ассоциирована с нарушениями когнитивного функционирования – встречаются по данным разных авторов в 30-50% случаев АГ. Наличие АГ повышает вероятность развития деменции различного типа в 2-4 раза. Предполагается, что в основе патогенеза этих нарушений лежит микроангиопатия в глубинных отделах белого вещества и базальных ганглиях, что приводит к персистирующему нейровоспалению. На ранних этапах вторичные когнитивные нарушения могут быть обратимы при хорошем контроле над соматическими симптомами, однако с течением АГ, требуют специального лечебного вмешательства. В настоящее время не существует широкодоступных эффективных методов лечения, которые бы благоприятно влияли на естественное течение когнитивных нарушений и деменции, что повышает важность первичной профилактики. В условиях реальной практики требуется оценка эффективности и безопасности дополнительных прокогнитивных нейропротективных стратегий. «Миладеан» (орально диспергируемая, сублингвальная комбинация мемантина и мелатонина) потенциально обладает синергическим действием, реализуемым в инно-

вационной лекарственной форме, за счёт гармонизации характеристик биодоступности при сублингвальной приёме. Предлагаемая лекарственная технология потенциально способна улучшать когнитивные функции за счёт: противовоспалительного эффекта (доказано на моделях нейровоспаления); нейрометаболического действия (улучшение мозгового кровотока); нейропротективного эффекта (защита нейронов от повреждения); нормализации нарушенной архитектуры сна.

Цель планируемого исследования: оценить эффективность и безопасность «Миладеана» в коррекции когнитивной дисфункции у пациентов с артериальной гипертонией в условиях реальной клинической практики.

В сообщении описываются данные доклинических и клинических исследований, положенные в обоснование планируемого многоцентрового исследования в методологии реальной клинической практики.

АНГИОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ПЛАЗМИДНОЙ КОНСТРУКЦИИ, ЭКСПРЕССИРУЮЩЕЙ СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА И АНГИОПОЭТИН-1, В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТИ

Богдан В.Г., Маньковская С.В., Филипович Т.А., Фёдорова Е.В., Жаворонок И.П., Доронькина А.С., Янцевич А.В.

*Отделение медицинских наук НАН Беларуси,
Институт физиологии НАН Беларуси,
Институт биоорганической химии НАН Беларусь
Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. На сегодняшний день на основании многочисленных исследований обоснована возможность успешного использования плазмидных конструкций с модуляторами ангиогенеза для лечения хронической недостаточности артериального кровоснабжения нижних конечностей. В Институте биоорганической химии НАН Беларуси разработана комбинированная конструкция на основе кольцевой ДНК, содержащая участки генов сосудистого эндотелиального фактора роста и ангиопоэтина-1 (pcDNA_VEGF165/Ang-1).

Цель данной работы – анализ динамики изменения количества кровеносных сосудов в ишемизированных мышцах задней конечности после

локального применения раствора pcDNA_VEGF165/Ang-1 в эксперименте in vivo.

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены на 48 крысах Wistar возрастом 8 мес., содержащихся в условиях вивария Института физиологии НАН Беларуси при температуре $22,0 \pm 1,0$ °C, 12/12 ч цикле ночь/день, со свободным доступом к воде и пище. Протокол эксперимента одобрен Комитетом по биоэтике института. Создание экспериментальной модели хронической ишемии правой задней конечности у крыс выполняли по разработанному нами способу [В.Г. Богдан и др., 2024]. На 28-е сутки эксперимента животных распределили на три группы: «ХИНК» (без лечения; 12 особей), «ХИНК + АФР» (ведение апирогенного физиологического раствора, 200 мкл; 12 особей), «ХИНК + VEGF165/Ang-1» (введение pcDNA_VEGF165/Ang-1 в дозе 100 мкг/жив.; 24 особи). Введение веществ осуществляли однократно внутримышечно в правую заднюю лапу животного. Оценку плотности кровеносных сосудов (количество сосудов в 1 мм²) в мышцах бедра и голени здоровой и оперированной задней лапы проводили путем подсчета CD31-позитивных капилляров при 200-х увеличении на 28, 35, 42, 56 и 70-е сутки. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета Statistica 12.0. (StatSoft, Inc). Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. На 28 сутки зафиксировано значительное снижение плотности CD31-позитивных капилляров в ишемизированных мышцах относительно соответствующих показателей, характерных для здоровой конечности во всех трех группах (в мышцах бедра – в среднем на $38,98 \pm 0,01$ %, а в мышцах голени – на $46,94 \pm 0,01$ %; $p=0,001$ для всех групп). В ходе дальнейших наблюдений показатели плотности капилляров не изменялись. Начиная с 42-х суток наблюдался прирост данного показателя в мышцах голени в среднем на $9,84 \pm 0,03$ % ($p=0,01$) относительно двух других групп, однако он не достигал значений, характерных для здоровой конечности. К 56-ым суткам зафиксирован значительный рост плотности CD31-позитивных капилляров в ишемизированной ткани и бедра (в среднем на $55,26 \pm 0,02$ %, $p=0,01$), и голени (в среднем на $33,33 \pm 0,03$ %, $p=0,01$) грызунов в группе «ХИНК + VEGF165/Ang-1», и эти значения не отличались от показателей для здоровой конечности ($p > 0,05$). Данная тенденция сохранялась до 70-х суток.

Выводы. Полученные данные указывают на выраженный ангиогенный эффект комбинированной плазмидной конструкции в модельном эксперименте.

ОЦЕНКА КАРДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ АМИНАЛОНА И МЕФАРГИНА У ЖИВОТНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Болохов Н.С., Бакулин Д.А., Похлебин А.А.,
Пустынников В.Э.

*ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России
Волгоград*

Актуальность. Рост распространения сахарного диабета (СД) сопряжён с увеличением частоты его сердечно-сосудистых осложнений. Диабетическая кардиомиопатия (ДКМ) – самостоятельная патология, не связанная с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и пороками сердца. Несмотря на понимание механизмов, специфическая фармакотерапия ДКМ отсутствует, что делает поиск новых подходов актуальной задачей современной фармакологии. Кардиопротекторный потенциал гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) может быть связан с её способностью модулировать ключевые для патогенеза ДКМ сигнальные пути: подавлять провоспалительный фактор NF-κB (и соответственно воспаление) и активировать антиоксидантный фактор Nrf2 (и соответственно подавлять окислительный и нитрозативный стресс).

Цель исследования. Оценить кардиопротекторное действие аминалона (ГАМК) и мефаргина (производного ГАМК) на модели диабетической кардиомиопатии.

Методы исследования. Исследование выполнено на крысах-самцах в возрасте 12 месяцев, у которых моделировали СД введением стрептозотоцина (65 мг/кг) и никотинамида (230 мг/кг). ДКМ была сформирована в условиях 6-месячной хронической гипергликемии, после чего проведено 4-недельное лечение. Животные до лечения были разделены на 4 группы: интакт (животные без патологии и без лечения), контроль (ДКМ, без лечения) и две опытные (ДКМ + аминалон, ДКМ + мефаргин). Функциональное состояние сердца оценивали инвазивным методом с регистрацией внутрижелудочкового давления при введении адреналина и при максимальной изометрической нагрузке (30-секундная окклюзия восходящей дуги аорты). При этом регистрировали скорость сокращения и скорость расслабления миокарда. В гомогенатах миокарда методом иммуноферментного анализа определяли уровни транскрипционных факторов Nrf2 и NF-κB, цитокина

TNF α . Оценивали концентрацию малонового диальдегида (МДА). Статистическую обработку данных проводили методом Краскела-Уоллиса с последующим пост-тестом Данна. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что у животных с СД статистически значимо снижались функциональные резервы миокарда в ответ на нагрузку адреналином и пережатие восходящей дуги аорты по сравнению с интактными животными. У животных, которым вводили аминалон и мефаргин, достоверно повышались все измеряемые показатели по сравнению с группой контроль. В тесте с адреналином мефаргин демонстрировал более выраженный эффект, а в условиях пережатия восходящей дуги аорты более эффективным был аминалон. Фармакологическая коррекция привела к значимому снижению уровня МДА и повышению уровня Nrf2, более выраженное в группе мефаргина. Терапия также подавляла активность NF- κ B и значительно уменьшала концентрацию TNF α в тканях сердца по сравнению с контролем.

Выводы. Аминалон и мефаргин проявляют выраженное кардиопротекторное действие в условиях ДЖМ, что связано с активацией Nrf2, подавлением окислительного стресса и ингибированием NF- κ B и TNF α (подавлением воспаления).

АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Бородина А.Ю.

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,

Санкт-Петербург

Актуальность. Электрокардиография (ЭКГ) – это метод исследования, который регистрирует электрическую активность сердца, преобразуя ее в график. Проведение ЭКГ является важным диагностическим методом в гуманной медицине. Помимо этого, регистрация ЭКГ активно используется и для домашних животных в ветеринарии. Для доклинических исследований данный метод актуален для оценки потенциальной кардиотоксичности и изучения фармакодинамики новых лекарственных средств. В рамках оценки фармакологической безопасности, ЭКГ является ключевым элементом для оценки воздействия препарата на сердечно-сосудистую систему (ССС) (ICH S7A).

При анализе ленты ЭКГ необходимо оценивать не только продолжительность (мсек) и морфологию основных интервалов, такие как RR, P, PQ, QRS, QT, но и прицельно анализировать интервал QT

(время от начала комплекса QRS до конца зубца T), который является показателем продолжительности деполяризации и реполяризации желудочков (ICH S7B). Данный диагностический показатель является важным, так как при задержке реполяризации желудочков и удлинении интервала QT повышается риск желудочковой тахикардии, в том числе пируэтной тахикардии.

Следует уделять особое внимание выбору подходящей тест-модели для оценки ССС. При выборе подходящего вида лабораторных животных следует учитывать 5 основных типов релевантности: эпигенетическую, реципторную, метаболическую, морфофункциональную и техническую (Макарова М.Н., 2025).

Целью данного исследования являлись: всесторонний анализ литературы, отработка методов регистрации ЭКГ у различных видов лабораторных животных и составление референтных интервалов.

Были использованы данные от контрольных и интактных животных полученные в период с 2020 по 2025 гг. Анализировали данные, полученные от собак породы бигль, хорьков, кроликов, крыс, морских свинок и хомяков. Регистрация ЭКГ была проведена у всех животных с помощью компьютерного электрокардиографа для ветеринарии «Поли-спектр-8В» или «Поли-спектр-8Е» (ООО «Нейрософт», Россия).

В результате получены референтные значения, которые возможно использовать в доклинических исследованиях по оценке токсичности, фармакологической безопасности и исследованиях фармакодинамики новых лекарственных средств.

**РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НЕДОНОШЕННЫМ
НОВОРОЖДЕННЫМ (НР): СРАВНЕНИЕ ТОЧНОСТИ
ПРОГНОЗА КОНЦЕНТРАЦИЙ МЕРОПЕНЕМА
(MP) И ЛИНЕЗОЛИДА (LZ) С ПОМОЩЬЮ
РЕГРЕССИОННЫХ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ (ФК)
СООТНОШЕНИЙ И С ПОМОЩЬЮ ПОПУЛЯЦИОННОГО
МОДЕЛИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ
РУТИННОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО
МОГИТОРИНГА (ТЛМ)**

Бондарева И.Б.

*ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы
Москва*

Актуальность. Инфекционные осложнения у недоношенных НР являются глобальной проблемой здравоохранения и второй по частоте причиной младенческой смертности. Неудовлетворительные исходы в этой популяции часто связаны с неоптимальным режимом дозирования антибактериального препарата (АБП), который не позволяет достичь необходимых для эрадикации возбудителя величин концентрации в плазме и очаге инфекции или приводит к токсическим проявлениям. Выбор режима дозирования для НР представляет собой сложную задачу из-за значительной межиндивидуальной ФК вариабельности, а также из-за выраженных изменений в связи с развитием органов и систем организма. Оптимизацию дозирования можно проводить на основе разрабатываемых регрессионных соотношений и ковариат пациента, а также идентификации индивидуальных ФК параметров с помощью заранее рассчитанной популяционной модели в качестве априорной информации и данных ТЛМ.

Цель исследования. Сравнить качество прогноза измеренных в ходе ТЛМ концентраций LZ и MP на основе регрессионных соотношений ФК параметров и ковариат пациента и прогноза на основе Байесовского моделирования у недоношенных НР, а также вероятность достижения терапевтических целей.

Материалы и методы. В анализ были включены данные 66 недоношенных НР (медиана гестационного возраста (ГВ) 28,5 нед, постнатального возраста (ПНВ) 4,4 нед), получавших внутривенно (IV) MP и 27 НР (медиана ГВ 27 нед, ПНВ 3,4 нед), получавших IV LZ под контролем ТЛМ (стратегия пик – спад). Концентрации в плазме измерялись с помощью жидкостной хроматографии. Программа Pmetrics использовалась для популяционного моделирования. Опубликованные регрессионные соотношения применялись для сравнения с популяционным моделированием (однокамерная линейная модель) на основе данных реальной клинической практики. Средний взвешенный квадрат ошибки прогноза (MSE) рассчитан на основе суммы квадратов различий измеренных и предсказанных концентрации АБП, вероятность достижения терапевтической цели (PTA, %) – на основе рекомендованных значений ФК/ФД индексов: AUC₂₄/МПК для LZ и %T>МПК для MP.

Результаты. Точность прогноза измеренных концентраций пациента и индивидуализации на основе популяционного моделирования была достаточно хорошей: MSE порядка 0,7 – 6,6. Ошибки располагались симметрично вокруг 0 с R² 97 – 99%. Точность прогноза для регрессионных моделей была значительно хуже с систематической ошибкой (переоцен-

кой S_{max} и недооценкой S_{min}), снижением оценки межиндивидуальной вариабельности, R^2 в пределах 25 – 40%, РТА 80-90%).

Выводы. Опубликованные регрессионные соотношения имеют тенденцию переоценивать или недооценивать концентрации МВ и LZ при внешней валидации, ошибка возрастает у пациентов с отличающимися значениями ковариат, что приводит к значительному снижению РТА. ТЛМ и Байесовское популяционное моделирование с учетом выраженной ФК вариабельности у недоношенных НВ имеют клинически значимое преимущество для персонализации АБ терапии.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ И АНТИЭКСУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА НА МОДЕЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ БОЛИ

Бочев А.В., Бибик Е.Ю.

*ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России
Луганск, Россия*

Актуальность. Боль – физиологический феномен, информирующий нас о вредных воздействиях, повреждающих или представляющих потенциальную опасность для организма. Экссудация, в свою очередь, может привести к таким отрицательным воздействиям, как отек тканей и, как следствие, нарушению микроциркуляции, гипоксии, сдавлению нервных окончаний и боли. Таким образом, боль и экссудация тесно взаимосвязаны в рамках единого воспалительного каскада. Они не являются изолированными процессами, а взаимно усиливают друг друга через общие медиаторы и механизмы, образуя патологический цикл. Разрыв этого цикла является ключевой задачей современной противовоспалительной и анальгетической терапии.

Цель исследования – изучить анальгетическую и антиэкссудативную активность новых производных цианотиоацетамида на модели воспалительной боли в тесте острого формалинового отека.

Материалы и методы. Для исследования были отобраны 5 образцов гетероциклических соединений, по структуре являющиеся 1,4-дигидропиридинами, синтезированными на основе цианотиоацетамида. Эксперимент реализован на 88 белых половозрелых крысах массой 210-250 г. Фармакологическую активность соединений оценивали на модели остро-

го формалинового отека. В правую заднюю конечность крысы (под подошвенный апоневроз) был введен 0,1 мл 2% раствора формалина. Исследуемые вещества вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до индукции отека. В качестве препаратов-референтов использовались ибупрофен (5 мг/кг), метамизол натрия (5 мг/кг) и мелоксикам (0,2 мг/кг) (Бочев А.В., 2024). Для оценки анальгетического и антиэкссудативного эффектов, сравнивали размер инъецированной конечности с левой лапкой до и через 24 и 48 часов после введения формалина. Толщину конечности измеряли с помощью цифрового штангенциркуля.

Результаты. В ходе эксперимента выявлено, что интрагастральное введение новых синтезированных соединений, производных цианотиоацетамида, значительно снижает выраженность отека правой задней конечности подопытных животных. Лидерами среди образцов опытных групп стали соединения с лабораторными шифрами *mag-137* и *mag-003*. Дигидропиридин *mag-137* через сутки наблюдения превысил эффект ибупрофена на 2,39% и превысил эффект после внутривенного введения метамизола натрия на 4,77%. Через 48 часов отечность лапы уменьшалась на 4,06 и 2,99% в сравнении с указанными лекарственными препаратами. Что касается гетероциклического производного цианотиоацетамида с шифром *mag-003*, то внутривенное введение данного вещества, снижает выраженность формалинового отека на 4,49% по сравнению с ибупрофеном, на 3,42% по сравнению с метамизолом натрия, а также имеет схожие показатели обхвата конечности с группой животных, получавших мелоксикам. В процессе исследования нежелательные явления зафиксированы не были.

Выводы. В ряду синтезированных 1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, обнаружены соединения, обладающие выраженной антиэкссудативной и анальгетической активностью при их однократном применении в дозе 5 мг/кг.

БОЛЕУТОЛЯЮЩИЙ ПОТЕНЦИАЛ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ А-ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА Бочева А.А., Бибик Е.Ю.

*ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России
Луганск*

Актуальность. Частота обращений пациентов с острыми и хроническими болевыми синдромами за медицинской помощью имеет тен-

денцию к неуклонному росту. Существующий подход к обезболиванию связан с риском возникновения нежелательных фармакологических явлений – в случае применения нестероидных противовоспалительных средств, а также с развитием зависимости в случае купирования боли опиоидными анальгетиками, что делает особо актуальными исследования в области поиска новых высокоэффективных и безопасных болеутоляющих средств.

Целью работы стало определение болеутоляющего потенциала новых образцов, частично гидрированных пиридинов, производных α -цианотиоацетамида.

Материалы и методы. Исследование реализовано на базе научно-исследовательской лаборатории Луганского государственного медицинского университета им. Свт. Луки (Луганск, ЛНР) на белых беспородных крысах-самцах с соблюдением этических норм и современных требований к работе с лабораторными животными. В качестве методики выбрана модель горячей пластины, позволяющая в полной мере определить антиноцицептивный потенциал образцов. Четыре производных α -цианотиоацетамида с шифрами cv-091, cv-095, cv-099 и cv-142 вводились животным внутриастрально в виде суспензий. Болевое раздражение формировалось погружением животного на разогретую металлическую пластину (t 52-53 град C). В качестве препарата-сравнения использован метамизол натрия. Количественной характеристикой для оценки болеутоляющего потенциала определено пролонгирование латентного периода реакции на болевое раздражение.

Результаты. В ходе реализации экспериментального исследования определено, что лидером по проявляемой болеутоляющей активности определен образец с лабораторным шифром cv-099, что подтверждается результатами в сравнении с показателями контрольной группы (пролонгированием латентного периода в 1,77 раз), а также по отношению к препарату сравнения (в 1,35 раз). Образцы cv-091, cv-142 также продемонстрировали высокий анальгетический потенциал, превосходя показатели контрольной группы в 1,55 и 1,6 раза. Образец cv-091 показал результат, превосходящий показатель контрольной группы и схожий с данными, полученными в группе сравнения.

Выводы. В ходе реализованного исследования болеутоляющего потенциала новых образцов, производных α -цианотиоацетамида, определено, что соединения cv-095, cv-099 и cv-142 обладают анальгетической активностью превосходящую таковую в группе метамизола натрия, что актуализирует проведение дальнейших доклинических исследований данных образцов.

ОЦЕНКА ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НАСТОЯ СЛОЕВИЩА ЦЕТРАРИИ ИСЛАНДСКОЙ

Бояршинов В.Д., Бурлуцкая А.А., Годовалов А.П.,
Голдобина Г.В.

*ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России
Пермь*

Актуальность. Сахарный диабет 2 типа является одной из глобальных медико-социальных проблем, по данным ВОЗ, число больных диабетом превышает 537 миллионов человек, а к 2045 году может достичь 783 миллионов. В настоящее время для лечения сахарного диабета 2 типа применяют пероральные гипогликемические препараты, однако они обладают рядом клинически значимых побочных эффектов. В этой связи актуален поиск препаратов растительного происхождения, поскольку фитопрепараты содержат комбинации биологически активных веществ, взаимодействия между которыми приводит к росту основного фармакологического эффекта без развития побочных. Предыдущие исследования показали, что водное извлечение цетрарии исландской повышает толерантность к глюкозе крыс с дексаметазоновым диабетом (Вдовина Г.П., 2021).

Цель исследования. Оценка антидиабетической активности настоя слоевищ цетрарии обыкновенной на модели аллоксан-индуцированного диабета.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использовали слоевища цетрарии обыкновенной (*Cetraria islandica*) производства ООО Фирма «Здоровье», из сырья получали настой по технологии, указанной на первичной упаковке. Исследование проводили на белых беспородных крысах самцах массой 320 – 360 г, разделённых на четыре группы по шесть животных (1 – интактные, получали эквивалентное количество дистиллированной воды; 2 – контрольные с аллоксановым диабетом, получали эквивалентное количество дистиллированной воды; 3 – опытные с аллоксановым диабетом и пероральным введением настоя слоевищ цетрарии обыкновенной в дозе 1 мл/100 г; 4 – опытные, с аллоксановым диабетом и пероральным введением метформина в дозе 80 мг/кг). Содержание животных отвечало требованиям Приказа Минздравсоцразвития России от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики» и «Правилам Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986). Аллоксан-индуцированный диабет моделировали внутрибрю-

шинным введением аллоксана в дозе 150 мг/кг (Миронов А.Н., 2012). После развития стойкой гипергликемии проводили исследование натощак. Измерение концентрации глюкозы в крови проводили перед введением экстракта и препарата сравнения, через 60 и 120 минут с использованием глюкометра OneTouch Ultra. Для каждой группы рассчитывали среднее значение и доверительные интервалы, сравнение групп проводили с помощью критерия Манна-Уитни.

В результате исследования выявлено, что введение настоя слоевищ цетрарии обыкновенной привело к статистически значимому снижению уровня гликемии через 60 мин на 20 %, и через 120 минут на 37 % к контрольной группе соответственно, достоверных различий с группой введения метформина (препарат сравнения) не выявлено.

Выводы. Настой слоевищ цетрарии исландской обладает противодиабетической активностью сопоставимой с метформином на модели аллоксан-индуцированного диабета у крыс, что показывает перспективность углубленного изучения данного фитопрепарата.

БИОМАРКЁРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ГЛИКОКАЛИКСА КАК ИНДИКАТОРЫ ТЯЖЕСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Быков Ю.В., Воробьёва А.П., Батулин В.А., Массоров В.В.

ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России

Ставрополь

Актуальность. Диабетический кетоацидоз (ДКА) остаётся одним из наиболее тяжёлых и потенциально жизнеугрожающих осложнений сахарного диабета 1 типа в детском и подростковом возрасте. Нарушения микроциркуляции и эндотелиальная дисфункция рассматриваются как важные патофизиологические механизмы, влияющие на тяжесть течения ДКА. В последние годы особое внимание уделяется повреждению эндотелиального гликокаликса как раннему маркёру сосудистых нарушений при острых метаболических состояниях (Nieuwdorp M. et al., 2006; Broekhuizen L.N. et al., 2010).

Цель исследования – оценить концентрации маркёров повреждения эндотелиального гликокаликса в зависимости от клинической тяжести диабетического кетоацидоза у детей и подростков.

Методы. В контролируемом исследовании обследованы 52 ребёнка в возрасте 9–14 лет. В основную группу вошли 26 пациентов с ДКА, экстренно госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии; контрольную группу составили 26 условно здоровых детей. В зависимости от выраженности клинических проявлений ДКА пациенты были разделены на подгруппы лёгкой, средней и тяжёлой степени. В сыворотке крови определяли уровни гепарансульфата, эндокана-1, ангиопоэтина-1 и гиалуроновой кислоты методом иммуноферментного анализа. Статистическую обработку проводили с использованием непараметрических методов.

Результаты. У детей с ДКА выявлено достоверное повышение уровня гепарансульфата, ангиопоэтина-1 и гиалуроновой кислоты по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Максимальные значения данных маркёров регистрировались при тяжёлом течении ДКА, при этом по мере снижения клинической выраженности состояния их концентрации уменьшались, оставаясь выше контрольных значений. Уровень эндокана-1 не демонстрировал значимых различий между группами. Полученные данные указывают на связь выраженности повреждения эндотелиального гликокаликса с тяжестью ДКА (Qiu Y. et al., 2022).

Выводы. Повышение маркёров деградации эндотелиального гликокаликса у детей и подростков с диабетическим кетоацидозом ассоциировано с клинической тяжестью состояния и отражает степень эндотелиальной дисфункции. Определение данных показателей может рассматриваться как перспективный инструмент ранней оценки микроциркуляторных нарушений при ДКА и дополнительный критерий стратификации риска в клинической практике педиатрии.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ПРОГНОЗЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Васильев П.М., Голубева А.В., Перфильев М.А.,
Кочетков А.Н.**

*ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Волгоград*

Актуальность. За период 2021-2026 гг. в PubMed зарегистрировано 8080 публикаций по использованию методов искусственного интеллекта и машинного обучения для прогноза фармакологических и токсикологи-

ческих свойств лекарственных веществ. В настоящем исследовании приводятся примеры использования для этой цели искусственных нейронных сетей (ИНС) различной архитектуры.

Цель исследования. Показать эффективность применения методов искусственного интеллекта для прогноза *in silico* различных видов фармакологической и токсикологической активности лекарственных соединений.

Материалы и методы. Для векторной оценки аффинности лигандов к белкам-мишеням использовалась оригинальная методология множественного докинга (Васильев П.М., 2021). Физико-химические параметры вычисляли в программе DruLiTo. Прогнозируемыми активностями являлись анксиолитическая и *S.aureus* антимикробная, а также 10 видов токсикологической активности. Построение моделей выполняли с применением ИНС следующих архитектур: оригинальная модульная полносвязная сверточная корреляционная нейросеть на основе множественного докинга (Васильев П.М., 2025); многослойная перцептронная нейросеть прямого распространения; сверточная нейросеть глубокого обучения на основе корреляционной свертки энергий множественного докинга. Оценена точность полученных моделей, проведен виртуальный скрининг активных соединений.

Результаты. Точность модели с архитектурой модульной полносвязной сверточной ИНС на основе множественного докинга в 10 релевантных биомшеней для *S.aureus* антимикробной активности $Acc=82\%$; точность виртуального скрининга 73% . Точность модели с архитектурой полносвязной сверточной ИНС прямого распространения на основе множественного докинга в 22 релевантных биомшени для анксиолитической активности $Acc=91\%$; точность виртуального скрининга в эксперименте 67% . Точность моделей ИНС прямого распространения на основе физико-химических параметров колебалась от $Acc=80\%$ для офтальмотоксичности до $Acc=94\%$ для канцерогенности.

Выводы. Показана эффективность применения методов искусственного интеллекта в форме ИНС различной архитектуры для прогноза *in silico* фармакологической и токсикологической активности лекарственных соединений.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России № 23022400009-9 «Разработка методологии компьютерного поиска мультитаргетных фармакологически активных соединений на основе множественного докинга и технологии сверточных нейронных сетей различной архитектуры».

**АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В РАМКАХ
ПОПУЛЯЦИОННОГО ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО
МОДЕЛИРОВАНИЯ ПАРАМЕТРОВ НА ПРИМЕРЕ ТИОЗОНИДА**
Васюков В.Д., Арнаутв В.С., Савченко А.Ю.

НИЯУ МИФИ

Москва

Актуальность. Популяционное фармакокинетическое моделирование применяется для построения математических моделей, описывающих фармакокинетическое поведение лекарственных препаратов. Одной из ключевых задач при разработке таких моделей является оценка устойчивости параметров и выявление структурных факторов, определяющих отклик основных фармакокинетических показателей.

Целью исследования являлась оценка устойчивости и анализ вклада параметров модели в фармакокинетический отклик на основе методов глобального анализа чувствительности (GSA).

Материалы и методы. Анализ проводился на основе двухкамерной NLME-модели тизонида с абсорбцией, заданной распределением Вейбулла. Оценка чувствительности выполнялась в несколько этапов: анализ методом Морриса, глобальный анализ методом eFAST и локальная оценка относительной чувствительности (эластичности). Рассматривались клинически значимые фармакокинетические показатели: максимальная концентрация C_{max} , площадь под кривой «концентрация-время» AUC_{0-t} и период полувыведения $t_{1/2}$.

Результаты. Проведенный комбинированный анализ чувствительности NLME-модели, включающий методы Морриса, eFAST и локальные оценки эластичности, позволил качественно и количественно охарактеризовать влияние параметров модели на фармакокинетические показатели. Было выявлено, что центральный объем распределения оказывает наибольшее влияние на величину максимальной концентрации, тогда как центральный объем распределения и клиренс совместно преимущественно определяют площадь под кривой AUC_{0-t} и период полувыведения. Оценки относительной чувствительности позволили количественно интерпретировать влияние параметров модели на основные фармакокинетические показатели.

Выводы. Таким образом, комбинированный подход, включающий локальные и глобальные методы анализа чувствительности, позволяет более полно охарактеризовать значимость параметров модели и повысить

интерпретируемость результатов популяционного фармакокинетического анализа. Представленная стратегия может быть использована при разработке и оптимизации NLME-моделей.

**ПРОТОКОЛ ПИЛОТНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО
КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ (ТЭС)
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ
Волуйская А.В., Ярославцева Т.С., Крупицкий Е.М.**

*Лаборатория клинической фармакологии аддиктивных состояний
Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России
Санкт-Петербург*

Актуальность. Никотиновая зависимость (НЗ) остаётся одним из наиболее распространённых аддиктивных расстройств, приводящих к высокой заболеваемости и смертности. Существующие методы лечения, включая фармакотерапию (никотинзаместительная терапия, варениклин, цитизин) и психосоциальные интервенции, имеют ограниченную эффективность в достижении долгосрочной ремиссии. Транскраниальная электростимуляция (ТЭС) представляет собой неинвазивный метод нейромодуляции эндогенных опиоидных структур головного мозга, который потенциально может влиять на нейробиологические механизмы зависимости и обладает хорошей переносимостью. Однако оценка эффективности ТЭС при НЗ требует доказательных научных исследований.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность ТЭС в активном режиме по сравнению с плацебо-стимуляцией у пациентов с никотиновой зависимостью в условиях рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования.

Методы исследования. В исследование планируется включить 100 участников с НЗ (F17.2 по МКБ-10, ≥ 5 сигарет/день), которые будут рандомизированы в две группы: активный режим ТЭС (n=50) и плацебо-ТЭС (n=50). Интервенция включает 12 сеансов ТЭС (3 раза в неделю в течение 4 недель) с биполярной импульсной стимуляцией (70-80 Гц, до 3 мА) в сочетании со стандартным наркологическим консультированием. Период последующего наблюдения составит 12 недель с визитами 1 раз в 2 неде-

ли. В качестве первичных критериев будут оцениваться: 1) клиническая эффективность (динамика количества выкуриваемых сигарет и доля пациентов в ремиссии – полный отказ или <5 сигарет/день через 16 недель) и 2) безопасность (частота, характер и выраженность нежелательных явлений, оценка переносимости, сравнение частоты досрочного прекращения участия между группами, анализ отсутствия связанных с методикой серьезных нежелательных явлений). Вторичные критерии включают биохимическое подтверждение воздержания (тест на котинин в моче), динамику патологического влечения (QSU-Brief, ВАШ), аффективной симптоматики, качества сна и индекса массы тела.

Результаты. Исследование находится на стадии набора участников. Предполагается, что в группе активной ТЭС будет достигнуто статистически значимое снижение потребления никотина и более высокая частота ремиссии по сравнению с плацебо-группой. Ожидается также положительная динамика психометрических показателей: влечения к никотину, снижение показателей тревоги, депрессии, ангедонии и улучшение качества сна. Профиль безопасности будет детально охарактеризован.

Выводы. Данное исследование предоставит убедительные научные данные об эффективности и безопасности ТЭС как немедикаментозного метода лечения никотиновой зависимости. Полученные результаты могут способствовать разработке новых комплексных подходов к терапии НЗ и других аддиктивных расстройств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ОСТЕОСИНТЕЗЕ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У КРЫС

Вольхин Н.Н, Смирнов Н.А.

*ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России
Ярославль*

Актуальность. Переломы костей являются значимой медико-социальной проблемой и часто требуют не только хирургического лечения, но и фармакологической стимуляции репарации. Наиболее эффективные препараты (бисфосфонаты, кальцитонин, терипататид, деносумаб и др.) при системном применении ограничены в широком использовании риском тяжелых побочных эффектов, ограниченностью по длительности курса, высокой стоимостью, что стимулирует поиск более

совершенных схем лечения, в том числе локальной адресной доставки препаратов в зону перелома. Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) в некоторых исследованиях рассматривается как возможный остеогенный агент, однако данные о его локальном применении при переломах крайне ограничены.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность локального применения ХГЧ при доставке на интрамедуллярной металлоконструкции в сравнении с золедроновой кислотой на модели дырчатого перелома бедренной кости у крыс.

Методы исследования. У белых крыс-самцов моделировали дырчатый перелом бедренной кости с последующей установкой интрамедуллярной титановой металлоконструкции с пористым гидроксипатитовым покрытием (патент RU 187285). Конструкции предварительно вымачивали в растворах ХГЧ или золедроновой кислоты, либо в физиологическом растворе (контроль), затем высушивали и дополнительно обрабатывали раствором гентамицина. Животных разделили на три группы: металлоконструкции с ХГЧ, с золедроновой кислотой и без лекарственных препаратов. Регенерацию оценивали методом цифровой рентгенографии на 14-е и 28-е сутки по приросту костной ткани и частоте полных заращений дефекта, а безопасность по выживаемости и динамике массы тела.

Результаты. Локальное применение ХГЧ и золедроновой кислоты на металлоконструкциях существенно ускоряло заживление дефекта по сравнению с контролем уже к концу второй недели наблюдения. К 28-м суткам обе схемы обеспечивали выраженное увеличение объема костной ткани относительно контроля, при несколько более выраженном эффекте золедроната. Частота полных заращений дефекта при локальном применении ХГЧ достигала половины наблюдений, а при использовании золедроновой кислоты практически всех случаев, тогда как в контрольной группе полного закрытия дефектов не отмечалось. Во всех группах с локальным применением препаратов выживаемость животных составила 100%, признаков выраженной системной токсичности не выявлено; ХГЧ способствовал более выраженному приросту массы тела по сравнению с контролем.

Выводы. Локальная доставка ХГЧ с поверхности интрамедуллярной металлоконструкции обеспечивает значимое ускорение репарации костной ткани при хорошей переносимости. Полученные данные подтверждают перспективность использования ХГЧ как компонента локальных

остеогенных технологий при остеосинтезе, а также могут свидетельствовать о прямом, не опосредованном половыми гормонами, влиянии ХГЧ на костную ткань.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЯ NAR-0273В, ПРОЯВЛЯЮЩЕГО ПРЯМУЮ АНИКОАГУЛЯНТНУЮ АКТИВНОСТЬ.

Гайдукова К.А.

*ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Волгоград*

Актуальность. Несмотря на то, что антикоагулянты десятилетиями используются исключительно для профилактики и лечения тромбозов, современные исследования убедительно доказывают, что их роль в организме гораздо шире. Ключевым направлением современной медицины становится изучение тромбовоспаления— патофизиологического процесса, при котором активация свертывания крови и воспалительный ответ неразрывно связаны и взаимно усиливают друг друга (Kholmukhamedov A.,2025). Актуальность изучения роли антикоагулянтов в этом контексте продиктована пониманием того, что ключевые факторы свертывания (такие как тромбин и фактор Ха) обладают провоспалительной активностью. Они запускают сигнальные пути через рецепторы PAR (Protease-Activated Receptors) на клетках эндотелия и иммунных клетках, стимулируя выделение цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α) и молекул адгезии. Также известна важная роль тканевого фактора при тромбовоспалении и в образовании NET's (внеклеточные ловушки нейтрофилов). Следовательно, применение антикоагулянтов может не только предотвращать фибринообразование, но и разрывать порочный круг воспаления (Jannati S,2024).

Цель исследования. Изучить противовоспалительную активность соединения NAR-0273b, проявляющего прямую антикоагулянтную активность на моделях индукции NET's и исследовании уровня тканевого фактора в норме и при ЛПС -интоксикации.

Методы исследования. В нашем исследовании было изучено соединение NAR-0273b, проявляющее прямое антикоагулянтное действие в отношении II фактора свертывания. Для изучения тромбовоспаления были выбраны методы: индукция NETs ЛПС-стимулированными тромбоцита-

ми *in vitro*. Исследование проводилось на основе методики (S. Clark, 2007) на отмытых тромбоцитах, полученных из цельной крови кролика. На втором этапе исследования было изучено действие соединения на уровень тканевого фактора методом ИФА *ex vivo* в бедной тромбоцитами плазме крыс в норме и в условиях ЛПС интоксикации.

Результаты. В ранее проведенных экспериментах было описано антикоагулянтное действие соединения NAR-0273b в норме и условиях ЛПС -индуцированной гиперцитекинемии (Кучерявенко А.Ф., 2023). В результате изучения % клеток с NET's происходило стойкое уменьшение ловушек нейтрофилов в сравнении с группой ЛПС-контроля в более чем 5 раз. При исследовании уровня тканевого фактора в контрольной группе показатель составил 399,1. В группе введения ЛПС крысам показатель увеличивался в 2,5 раза. При введении крысам соединения NAR-0273b уровень тканевого фактора уменьшался в 2,1 раз по отношению к ЛПС-контролю.

Выводы. На основании проведенного исследования было показано ингибирующее действие соединения NAR-0273b в отношении ключевого тромбовоспалительного маркера NET's индуцированного ЛПС токсином. А также показано уменьшение продукции тканевого фактора как в группе препарата, так и в комбинации с ЛПС. Таким образом проведенные исследования определяют актуальность проведения дальнейших более углубленных исследований данного соединения на других моделях иммунокоагуляции.

ОСОБЕННОСТИ РЕГИСТРАЦИИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ ПРОГРАММНЫМ ОБЕСПЕЧЕНИЕМ, В ПСИХИАТРИИ

Герасимчук Е.С., Лутова Н.Б., Сорокин М.Ю.

*ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России
Санкт-Петербург*

Актуальность. Активно проводимая цифровая трансформация здравоохранения в России привела к внедрению в том числе в психиатрическую и наркологическую практику решений, реализованных в форме программного обеспечения, что потребовало их определения как самостоятельных медицинских изделий (МИПО) с отдельным порядком процедуры регистрации [Гусев А.В., и соавт., 2023; ГОСТ Р 59765-2021]. Однако, действующие процедуры регистрации в Российской Федерации в значи-

тельной степени формировались с ориентацией на разработку медицинских изделий с материальной формой, стабильными техническими характеристиками и фиксированным механизмом действия, в меньшей степени учитывая уникальные особенности МИПО, что создает регуляторные барьеры для инноваций [Гусев А.В., и соавт., 2023].

Результаты. С 1 января 2026 г. регистрация МИ в Российской Федерации возможна только в рамках правил ЕАЭС. Основным нормативным документом, устанавливающим общие правила в ЕАЭС, является решение Совета ЕЭК от 12.02.16 №46. Отдельные аспекты их применения в рамках национального законодательства регулируются дополнительными правовыми актами. Всего принято более 30 документов, регламентирующих обращение МИ в государствах — членах ЕАЭС. Однако, сложный многоступенчатый процесс подготовки и регистрации МИПО с точки зрения разработчика (производителя) условно можно разделить на три основных этапа: подготовительный, сбор доказательств безопасности и эффективности и экспертизу и регистрацию МИ.

При этом МИПО обладает рядом принципиальных отличий от остальных МИ, являясь нематериальным продуктом на носителе. Его функционирование напрямую зависит от программного кода, используемых алгоритмов, входных данных, а также от вычислительной среды [Fraser A.G., et al, 2023] и требует регулярных обновлений [FDA. Digital Health Center of Excellence – Software as a Medical Device]. В случае использования методов машинного обучения и искусственного интеллекта изменение алгоритмов частично происходит в процессе эксплуатации [Кравчук А.А., и соавт., 2022; Fraser A.G., et al, 2023]. Отдельного внимания требуют также вопросы безопасности и этики разработки и применения МИПО [Mennella C, et al, 2024]. Ошибки алгоритмов, непрозрачность принятия решений и ограниченная интерпретируемость результатов способны иметь клинически значимые последствия [Zhang, J., et al, 2023].

Заключение. Регистрация программного обеспечения как медицинского изделия в психиатрии требует учета его нематериальной природы, динамичности алгоритмов и зависимости клинических эффектов от контекста применения. Унификация процедур в рамках ЕАЭС создает основу для систематизации регулирования, однако, без адаптации сохраняется несоответствие между нормативными требованиями и практикой разработки и внедрения цифровых решений в психиатрии.

МНОЖЕСТВЕННЫЙ ДОКИНГ VS ТРАДИЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ: ОЦЕНКА ПРЕИМУЩЕСТВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВ *S. AUREUS*

Голубева А.В., Васильев П.М., Перфильев М.А., Кочетков А.Н., Озеров А.А., Косов В.А.

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Волгоград

Актуальность. По данным Роспотребнадзора, в России ежегодно регистрируется около 60 тысяч случаев инфекций, вызванных *S. aureus*, из них примерно четверть вызваны антибиотикорезистентными штаммами. Это свидетельствует о необходимости разработки новых антибактериальных препаратов. В предшествующих работах (Перфильев М.А., 2023; Васильев П.М., 2024) доказано, что множественный докинг обеспечивает достоверную оценку аффинности соединений к биомишеням. Данная методика моделирует взаимодействие лигандов со всей поверхностью целевого белка и не требует информации о расположении специфического сайта связывания.

Цель исследования. Сравнить результативность методов простого и множественного молекулярного докинга, оценив статистическую значимость энергий связывания с мишенями *S. aureus* соединений с известной антимикробной активностью.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использовались валидированные 3D-модели 10 биомишеней, релевантных антимикробной *S. aureus* активности, данные по антимикробной *S. aureus* активности и по энергиям множественного и простого докинга в эти биомишени 10 известных антимикробных препаратов и нового соединения с экспериментально исследованной высокой активностью. Простой и множественный докинг в биомишени проводился по ранее разработанной методике (Васильев П.М., 2021). Проведен анализ результатов множественного и простого докинга для каждой мишени и каждого соединения: выявлены минимальные значения ΔE_{\min} , по ним вычислены средние ΔE и стандартные отклонения SD , рассчитаны z-критерии для каждой мишени между минимальным значением энергий исследуемого соединения и средними показателями энергий референсов, а затем интегральный z-критерий по всем мишеням. По значению интегрального z-критерия проведен расчет вероятности соответствия спектров энергий

простого и множественного докинга нового соединения и референсных препаратов.

Результаты. Минимальная энергия простого докинга исследуемого соединения с шифром VMA-13-02 в мишенях *S.aureus* ΔE_{min} колеблется в пределах от -6.3 до -10.5 ккал/моль, а множественного докинга – от -6.7 до -10.6 ккал/моль, что доказывает применимость обоих методов для анализа аффинности. Для исследуемого соединения получены следующие значения интегрального z-критерия: простой докинг $Z_{\text{singl}}=1.345$, вероятность соответствия спектров $p=0.089$; множественный докинг $Z_{\text{mult}}=0.782$, вероятность соответствия спектров намного выше, $p=0.217$.

Выводы. Таким образом, множественный докинг демонстрирует существенное преимущество перед простым на основе приведенных сравнений. Это дает основания полагать, что множественный докинг обеспечивает более надёжную и чувствительную оценку аффинности молекул к мишеням при поиске новых антимикробных соединений.

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России № 23022400009-9 «Разработка методологии компьютерного поиска мультитаргетных фармакологически активных соединений на основе множественного докинга и технологии сверточных нейронных сетей различной архитектуры».

СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭТМАБЕНА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ПОЧЕК И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гришина А.Ю.

*ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России
Санкт-Петербург*

Актуальность. ХСН и острые повреждения почек (ишемия-реперфузия и обструкция мочеточника) приводят к нарушению энергетического и оксидативного гомеостаза, что ограничивает эффективность традиционных антиоксидантных подходов. Перспективной стратегией является метаболическое модулирование, в том числе с помощью производных малоновой кислоты, таких как этмабен.

Цель. Оценить влияние этмабена на экспрессию генов, отвечающих за редокс-баланс, гипоксический ответ и метаболизм в почечной ткани при ХСН и при моделях ТИП и ООМ.

Материалы и методы. На моделях ХСН (лигирование коронарной артерии) и острых повреждений почек (ТИП, ООМ) этмабен вводили внутривенно в дозе 60 мг/кг/сутки. Экспрессию генов в почечной ткани оценивали методом количественной ПЦР (SYBR Green) с нормализацией к референсному гену (B2M/βHMT).

Результаты. При ХСН этмабен индуцировал адаптивную метаболическую и редокс-перестройку: отмечено повышение экспрессии CPT1B (β-окисление жирных кислот), подавление NOX1 и активация альтернативной антиоксидантной системы (TXNRD1). Одновременно фиксировалась активация сигнального пути Notch (HES1). При этом сохранялась диссоциация Nrf2/GPX1: несмотря на повышение NRF2, уровень GPX1 не изменялся, что свидетельствует о нарушении реализации антиоксидантного ответа. В моделях ТИП и ООМ до лечения отмечались различия в экспрессии HIF1A и NOX4, которые после введения этмабена сглаживались. Наиболее выраженным эффектом терапии было достоверное снижение HIF1A в объединенной группе. Экспрессия GLUD1 и GPX1 оставалась сниженной как в группах патологии, так и при терапии, при этом статистически значимых изменений NOX4, CPT1B, TGFβ и TXNRD1 не отмечено.

Выводы. Этмабен демонстрирует контекстно-зависимые нефропротективные эффекты. При ХСН препарат смещает энергетический обмен в сторону β-окисления и снижает прооксидантные источники АФК, однако не восстанавливает полноценный ответ Nrf2/GPX1. При остром повреждении почек основным эффектом является подавление гипоксического ответа (HIF1A) и выравнивание молекулярных реакций между моделями, тогда как экспрессия ключевых метаболических и антиоксидантных генов остаётся неизменной. Полученные данные подтверждают перспективность этмабена как метаболического модулятора и требуют дальнейшего изучения его механизмов и функциональных эффектов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИ-АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Громова О.А., Богачева Т.Е., Калачева А.Г.

ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России

Иваново

Актуальность. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) – заболевание, проявляющееся избыточной пролифера-

цией жировой ткани печени (Cusi K. 2022). Избыток железа способствует развитию гемосидероза, активируя хроническое воспаление, инсулинрезистентность (Zhuo Z. 2016). Избыток железа в печени может возникать при диете с высоким содержанием насыщенных жиров, приеме препаратов железа, наследственных заболеваниях. МАЖБП и перегрузка железом в тканях могут усиливаться при употреблении повышенных доз фруктозы (Шептулина А.Ф. 2023). Диета с высоким приемом фруктозы и пальмового масла представляется важным направлением моделирования МАЖБП с избытком железа.

Цель исследования – создать модель перегрузки печени железом у крыс на основе диеты, богатой пальмовым маслом и фруктозой.

Материалы и методы. Исследование выполнено на крысах. Животные разделены на группы: контрольную и опытную, которой внутримышечно вводили серноокисное железо, в рацион питания добавляли пальмовое масло, для питья – раствор фруктозы. На 14 день исследования крыс забирали кровь для биохимического исследования и материал для патоморфологического исследования.

Результаты. В крови значимо изменились показатели: увеличилось содержание ферритина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лейкоцитов, тромбоцитов и уменьшилось содержание общего белка, креатинина и скорости клубочковой фильтрации. В контрольной группе крыс печень, почки, головной мозг и миокард имели нормальную морфологическую картину. В опытной группе определялись: в печени – наблюдалось накопление железосодержащих продуктов в цитоплазме гепатоцитов, пространстве Диссе перипортальной зоны печеночной дольки. Выявлена макрофагальная активность звездчатых ретикулоэндотелиоцитов с тенденцией к нарастанию уровня фагоцитоза железосодержащих продуктов. Жировая дистрофия гепатоцитов носила диффузно-очаговый характер с локализацией в центрах печеночных долек и выражалась мелкокапельным ожирением гепатоцитов. Наличие в строме портальных трактов воспалительно-клеточного инфильтрата с участием эозинофилов свидетельствует о развитии реактивного (медикаментозного) гепатита; в почках – в отсутствии значимых расстройств кровообращения и воспалительной реакции на 13 день наблюдалась инфильтрация железосодержащих продуктов в цитоплазму нефроцитов на всем протяжении канальцев, а так же отмечена экскреция и реабсорбция железа, что привело к перегрузке железосодержащими продуктами нефроцитов

дистальных извитых канальцев; в головном мозге и в миокарде содержание железа оказалось минимальным в виде фокальных очагов скопления мелких глыбок берлинской лазури.

Выводы. Введение высоких доз железа в сочетании с пальмовым маслом и фруктозой вызвало развитие МАЖБП. Создана новая экспериментальная модель перегрузки печени железом у крыс в условиях повышенного потребления пальмового масла и фруктозы с использованием доказательств оценки биохимических показателей крови и патоморфологических маркеров.

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ И МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ НОВОГО ИНГИБИТОРА АКТ1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

**Гуреев М.А., Петухова Н.В., Исакова В.А.,
Порозов Ю.Б., Семёнов К.Н.,
Шаройко В.В., Моисеев И.С.**

*НИУ «Высшая школа экономики»,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России
Санкт-Петербург*

Актуальность. АКТ-киназа, известная также как протеинкиназа В (РКВ), является медиатором множества сигнальных узлов. Особая значимость АКТ-киназы определяется при развитии онкологических заболеваний, таких как рак молочной железы, предстательной железы и желудка и др. благодаря ее роли в основных клеточных процессах – пролиферации, росте, выживаемости. В предыдущих работах по анализу данных секвенирования пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) выявлены мутации в генах контрольных точек. При анализе потенциального ингибитора АКТ1 (атранорин) при МДС показан уровень снижения экспрессии TIM-3 и PD-L1 по сравнению с контролем на клетках острого миелолейкоза и моноцитарного лейкоза человека. В качестве потенциального ингибитора АКТ1 было разработано и синтезировано новое производное 4-(пурин-6-ил)пиперазина.

Цель исследования. Молекулярный дизайн нового потенциального ингибитора АКТ1 и изучение его биологической активности.

Материалы и методы. Молекулярный докинг в Glide про протоколу induced fit, молекулярная динамика (МД) в Desmond, residue scanning для

анализа родственных киназ, резазуриновый тест для определения цитотоксичности.

Результаты. Разработана молекула-кандидат PU-001 с высокой аффинностью в АТФ-связывающем сайте АКТ1. Показана стабильность молекулы в сайте связывания ($RMSD < 2\text{\AA}$) в 500 нс МД. Показан интерфейс взаимодействия в АТФ-сайте АКТ1, связываемость с ключевыми аминокислотами. Выделены наиболее потенциальные off-targets (NEK3, PAK2, PRKD2): PU-001 проявлял наименьшую стабильность в сайтах связывания и меньшую аффинность, по сравнению с селективными ингибиторами и ингибиторами-аналогами АКТ1 в МД. Показано, что соматические мутации в сайте и около АТФ-связывающего сайта АКТ1, встречающиеся в онкогематологии, не влияют на связываемость с PU-001. Анализ первичного РНК-секвенирования миелоидных клеток с ингибитором PU001 показал значимое подавление $Pi3K/AKT1/mTOR$ сигналинга. Цитотоксический эффект на линии Mono-Mac-1 был умеренным, при этом на линиях THP-1, Mono-Mac-1 и KG-1 наблюдалось ингибирование экспрессии иммунных контрольных точек TIM3 и PD-L1.

Выводы. Разработан новый перспективный ингибитор АКТ-киназы для потенциального лечения МДС.

ДИЗАЙН ИНГИБИТОРОВ PD-1L С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ, УЧИТЫВАЮЩИХ ЛОКАЛЬНУЮ ДОМЕННУЮ ПОДВИЖНОСТЬ

Гуреев М.А., Порозов Ю.Б.

НИУ «Высшая школа экономики»

Санкт-Петербург

Актуальность. Актуальность проводимых исследований связана с изучением машинерии системы контрольных точек иммунитета, в частности – процесса регулировки активности белков PD-1/PD-L1, участвующих в механизмах уклонения опухолевых клеток от иммунного ответа при развитии злокачественных новообразований.

Цель исследования. Целью исследований является рациональный дизайн низкомолекулярных ингибиторов PD-1/PD-L1 для создания нового поколения противоопухолевых препаратов иммунотерапии с улучшенными фармакологическими характеристиками.

Материалы и методы. В исследованиях применяется широкий спектр методов компьютерного молекулярного моделирования, включающий анализ динамики белок-белковых и лиганд-белковых взаимодействий, количественный анализ соотношений структура-активность (QSAR), машинное обучение (алгоритм DeepAutoQSAR) а также методики процедурной генерации молекулярных структур (метод BREED). В обучающей выборке используется библиотека из 3823 соединений с подтверждённой целевой активностью.

Результаты. В результате проведённых исследований создана модель, учитывающая особенности молекулярной структуры белков PD-1/PD-L1, а также геометрию ключевых центров связывания. Наличие богатой референсной базы данных соединений с широким диапазоном активности позволило разработать и валидировать регрессионную модель с высокими прогностическими характеристиками ($R^2=0,804$, $\tau=0,745$), позволяющую предсказывать биологическую активность новых соединений. На основе библиотеки референсных структур, а также набора альтернативных скаффолдов реализована генерация новых молекулярных структур. Стоит отметить, что новые соединения обладают высоким прогнозируемым сродством к исследуемой мишени, а также высокой новизной как объект интеллектуальной собственности. Тем не менее, в разработанной прогностической модели нет оценки конформационной вариабельности структуры белка PD-L1. Молекулярная динамика, индуцируемая различными классами малых молекул, проходит всегда по-разному, соответственно этот фактор необходимо учитывать в разработанной регрессионной модели. Данный факт определяет направление дальнейшего совершенствования модели: интеграция данных молекулярной динамики, учитывающих доменную подвижность мишени.

Выводы. Наиболее подходящий метод, дающий наиболее релевантные результаты, в данном случае – метод молекулярной метадинамики. Его суть заключается в сообщении системе лиганд-белок энергии в виде гауссова импульса. Таким образом, рассматриваемый комплекс начинает переход по карте свободной энергии, стараясь занять новый локальный минимум энергии. Но так как энергия системы постепенно растёт, в определённый момент, существование комплекса белка с малой молекулой станет энергетически невыгодным. Следовательно, мерой потенциальной активности исследуемых веществ является время и энергия удержания в активной полости белка в вы-

бранный период симуляции. А соотношение дескрипторных характеристик исследуемых соединений с динамикой удержания в активной полости позволяет определить наиболее выгодный путь модификации их химической структуры.

ВЛИЯНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ФАГОЦИТАРНОЕ ЗВЕНО ИММУНИТЕТА В УСЛОВИЯХ ЦИКЛОФОСФАМИДНОЙ ИММУНОДЕПРЕССИИ

Данилова И.М., Павлова С.И., Хобракова В.Б.

ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»,

ИОЭБ СО РАН

Чебоксары

Актуальность. Фагоцитоз является частью врожденного иммунитета и важной составляющей противоинфекционного и противоопухолевого ответа. У пациентов со злокачественными новообразованиями фагоцитарное звено иммунитета может снижаться как из-за самого опухолевого процесса, так и из-за терапии, получаемой в процессе лечения основного заболевания. Как известно, используемые в клинической практике цитостатики обладают широким спектром побочных эффектов, что может ухудшать качество жизни пациентов и снижать переносимость лечения. Глицирризиновая кислота является биологически активным соединением экстракта корня солодки и обладает противовоспалительными, антимикробными, иммуномодулирующими (Seidu A.R., 2021) свойствами и даже способностью снижать токсичность некоторых цитостатиков (Klein I., 2023). Поэтому представляется актуальным исследование влияния глицирризиновой кислоты на фагоцитарное звено иммунитета в условиях иммунодепрессии на фоне применения одного из широко используемых в клинической практике цитостатиков – циклофосфида.

Целью данного исследования стала оценка влияния глицирризиновой кислоты на фагоцитарное звено иммунитета в модели циклофосфамидной иммунодепрессии.

Методы исследования. Для проведения эксперимента самцы мышей линии F1 (СВА×С57В1/6) были разделены на 4 группы: интактную, контрольную, первую и вторую опытные. В интактной группе мыши получали очищенную воду. В контрольной и первой опытной группах

в начале эксперимента моделировали иммунодепрессию путем однократного внутривентрального введения циклофосфамида в дозе 250 мг/кг. Обеим опытным группам перорально, через желудочный зонд, вводилась глицирризиновая кислота в дозе 20 мг/кг в течение 14 дней. Для исследования фагоцитоза (Миронов А.Н., 2012) на 16 день эксперимента животным внутривентрально вводили суспензию коллоидной туши и получали лизат клеток перитонеального экссудата. После чего измеряли оптическую плотность лизата (длина волны – 620 нм) и тем самым оценивали интенсивность захвата частиц туши перитонеальными макрофагами. Результат, фагоцитарный индекс, выражали в условных единицах (усл. ед.) оптической плотности.

Результаты. Оптическая плотность лизата клеток перитонеального экссудата животных с иммунодепрессией из контрольной группы составила $0,219 \pm 0,018$ усл. ед., что на 41% ниже показателей интактной группы ($0,371 \pm 0,021$ усл. ед.). При этом последующее введение глицирризиновой кислоты на фоне циклофосфамидной иммуносупрессии у первой опытной группы приводила к повышению фагоцитарного индекса на 62% и составила $0,355 \pm 0,020$ усл. ед. Оптическая плотность лизата клеток второй опытной группы без нарушений иммунного ответа, которой вводили глицирризиновую кислоту в течение 14 дней, составила $0,408 \pm 0,024$ усл. ед., что не отличалось значимо от показателей интактной группы.

Выводы. Многократное пероральное введение глицирризиновой кислоты экспериментальным животным на фоне циклофосфамидной иммунодепрессии улучшает показатели фагоцитарного звена иммунитета.

**ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ TRPV1 РЕЦЕПТОРОВ
НА АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
ЭФФЕКТЫ АЦИЛЭТАНОЛАМИДОВ У КРЫС
С ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ
Доронькина А.С., Гаврильчик А.Р.**

*Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси
Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Ацилэтаноламиды (пальмитоилэтаноламид (PEA) и стеароилэтаноламид (SEA)) представляют собой перспективные агенты для терапии нейропатической боли. Настоящее исследование направле-

но на изучение антиноцицептивных и противовоспалительных эффектов PEA и SEA при системном действии антагониста TRPV1 рецепторов в модели периферической нейропатии.

Цель. Оценить роль TRPV1 рецепторов в реализации антиноцицептивных и противовоспалительных эффектов PEA и SEA у крыс с нейропатией седалищного нерва.

Материалы и методы. Исследования выполнены на крысах-самцах Wistar (n=65) с массой тела 180-200 г. Протокол исследования одобрен комиссией по биоэтике при Институте физиологии НАН Беларуси (№2 от 11.02.2025 г.). Крысы были разделены на группы: без патологии и с экспериментальной нейропатией седалищного нерва (НП), которым однократно/курсом внутривенно вводили PEA/SEA в дозе 1,5 мг/кг на фоне блокады рецепторов TRPV1. Проводили оценку порога ноцицептивной реакции (ПНР), латентного периода ноцицептивной реакции (ЛПНР), изучали показатели походки (площадь и интенсивность отпечатка), а также уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови. Исследование параметров ноцицептивных реакций проводили до операции, на 7-е сут (формирование НП) и через 60 мин после введения исследуемых субстанций. Для анализа влияния ацилэтаноламидов на цитокиновый профиль осуществляли их ежедневное курсовое введение с 8-х по 14-е сут. На 14-е сут за 10 мин до последней инъекции ацилэтаноламидов вводили блокатор TRPV1, через 60 мин после этого проводили забор крови для иммуноферментного анализа.

Результаты. На фоне блокады TRPV1 у крыс с периферической нейропатией отмечали ослабление антиноцицептивных эффектов PEA и SEA, о чём свидетельствовало снижение значений ПНР (на 32,0% и 49,5%), а также ЛПНР (на 32,8% и 69,5%) по сравнению с группами без блокады рецепторов ($p < 0,001$). Кроме того, антиноцицептивный эффект PEA на параметры походки (площадь и интенсивность отпечатка конечности) также был снижен при системном действии антагониста TRPV1 (на 22,4% и 19,4%, $p < 0,001$) в сравнении с группой без блокады рецепторов. Для SEA значимого влияния блокады TRPV1 на параметры походки не выявлено. В условиях инактивации TRPV1 введение PEA либо SEA привело к достоверным изменениям цитокинового профиля. Уровень провоспалительного ИЛ-6 в сыворотке крови повысился в 4,31 и 4,61 раза, в то время как уровень противовоспалительного ИЛ-10 снизился в 1,54 и 1,32 раза соответственно, в крови крыс с НП по сравнению с группой, получавшей PEA/SEA без блокады рецепторов ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, проведенное исследование подтверждает участие TRPV1 рецепторов в реализации антиноцицептивного и противовоспалительного эффектов исследуемых ацилэтаноламидов при периферической нейропатии.

ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК В МЕТОДОЛОГИИ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Дурнев А.Д., Жанатаев А.К.

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»*

Москва

Генетическая токсикология объединяет исследования по оценке влияния химических соединений на генетические структуры половых и соматических клеток. Одной из ее задач является доклинический скрининг лекарственных средств на генотоксичность, т.е. способность вызывать в совокупности или по отдельности повреждения ДНК (собственно генотоксичность), генные (мутagenез), хромосомные (кластогенез) и геномные (анеугенез) мутации. Масштабное и регулярное воздействие генотоксикантов чревато безусловным вредом для нынешнего (онкологические заболевания, невынашивание беременности, когнитивные расстройства и др.) и последующих поколений (поддержание уровня наследственных заболеваний, возникновение эмбрио- и фетопатий и др.). Применение лекарств с выявленной генотоксической активностью расценивается как недопустимое за исключением противоопухолевых препаратов и лекарственных средств, назначаемых по жизненным показаниям.

Повреждения ДНК не только важная апикальная точка генотоксических исследований, но также важный биомаркер таких всеобъемлющих патофизиологических процессов как окислительный стресс и воспаление. Имеются аргументы, позволяющие связать окислительный стресс, повреждение ДНК и воспаление в замкнутую цепь причинно-следственных связей (порочный круг). Помимо этого, одно- и двунитевые разрывы в ДНК инициируют такой важнейший процесс как «ответ на повреждение ДНК» (DNA-damage response, DDR).

DDR имеет два предполагаемых исхода. Первый – восстановление ДНК или выбраковка клеток с поврежденной ДНК путем индукции

клеточной гибели. Второй, неблагоприятный – накопление поврежденных ДНК, приводящее к воспалению, канцерогенезу, когнитивным нарушениям и другим патологиям. При интенсивной нагрузке на этом пути происходит старение организма с неизбежным снижением всех адаптивных функций.

Повреждения ДНК могут выступать как триггерами, так и биомаркерами патологических процессов, в частности, токсических эффектов лекарственных средств. Сегодня существуют методы оценки поврежденности ДНК, которые могут быть использованы не только в качестве генотоксических тестов, но также для экспресс-скрининга в исследованиях общей, онтогенетической и репродуктивной токсичности и/или для выявления механизмов нежелательных эффектов. Использование тестов на поврежденность ДНК возможно в ходе оценки хронической токсичности лекарств, что позволит оценивать «вторичную генотоксичность», обусловленную системными токсическими эффектами при хроническом воздействии.

Перспективы применения методов и методологии оценки поврежденных ДНК в практике доклинической оценки безопасности лекарственных средств за рамками собственно генотоксикологического тестирования рассмотрены на примерах собственных исследований.

ВЛИЯНИЕ ОБРАБОТАННЫХ ЭНДОКАННАБИНОИДАМИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РЕГЕНЕРАЦИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ерофеева А.-М.В., Семёник И.А.

Институт физиологии НАН Беларуси

г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. В последние годы получены свидетельства, что в активации паракринной активности и жизнеспособности мезенхимальных стволовых клеток (МСК) задействованы компоненты эндоканнабиноидной системы (Ruhl T., 2021). Эндоканнабиноиды анандамид (AEA) и 2-арахидоноилглицерол (2-AG) оказывают широкий спектр модулирующих эффектов в зависимости от микроокружения (Fowler S.J., 2021), Учитывая про-регенеративные свойства МСК, известные для различных типов тканей, существует необходимость изучения in

vivo регенераторной эффективности МСК после предварительной обработки эндоканнабиноидами. Особый интерес представляет исследование изменений эффектов МСК при повреждении периферического нерва, поскольку оно часто приводит к развитию нейропатии и нейропатической боли

Цель исследования. Оценить влияние локальных инъекций МСК, предварительно инкубированных с эндоканнабиноидами АЕА либо 2 AG, на гистоморфологические показатели регенерации седалищного нерва крыс.

Материалы и методы. У 40 крыс-самцов Wistar выполнили моделирование периферической нейропатии (ПН) путем хирургической аксотомии седалищного нерва левой задней лапы. Через 7 суток в область травмы седалищного нерва вводили МСК алогенного происхождения (получены в ИБКИ НАН Беларуси) в дозе 1 млн клеток/кг массы тела крыс. Группы исследования составляли: ПН+МСК (n=8), ПН+МСК, предварительно инкубированные с АЕА (n=8) либо с 2 AG (n=8), ПН без лечения (n=8), ложная операция (n=8). Условия культивирования, концентрация и время обработки МСК были идентичны. На 21 и 35 сутки эксперимента осуществлен забор материала для гистологического исследования. Проведена морфометрическая оценка дегенеративно измененных миелиновых нервных волокон, атрофии мышечных волокон, соединительнотканых оболочек нерва, кровеносных сосудов.

Результаты. Морфометрический анализ показал, что локальные инъекции в область повреждения седалищного нерва МСК, обработанных АЕА, но не 2 AG, приводили к снижению процента дегенеративно измененных нервных волокон ($p < 0,05$) и значимому увеличению плотности кровеносных сосудов эндо- и эпинеуря ($p < 0,05$) по сравнению с МСК без обработки. Локальное введение МСК, в т.ч. инкубированных с эндоканнабиноидами, не оказывало существенного влияния на параметры соединительнотканых оболочек (перинервальный индекс, соотношение площади эпинеуря к площади нервного ствола). Зафиксировано снижение степени атрофии мышц после введения инкубированных с эндоканнабиноидами МСК, что выражалось в увеличении диаметра и площади мышечных волокон по сравнению с группой, которым вводили только МСК.

Выводы. Предварительная обработка МСК анандамидом в большей степени стимулировала регенеративные эффекты МСК в зоне повреждения седалищного нерва крыс. АЕА может стать перспективным индукто-

ром усиления терапевтических свойств МСК. Необходимы дальнейшие комплексные исследования с применением физиологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических методов.

Работа выполнена при поддержке БРФФИ (грант № M25M-020).

ПЕРСОНАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ В ФИЗИБИЛЬНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Евсеев М.Е., Гибадуллина О.Р.

ООО «ИНСАЙТ ТРАЙЛЗ»,

ООО «Смуз Драг Девелопмент»,

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

Санкт-Петербург

Взаимодействие с персоналом исследовательских центров является неотъемлемой частью любого клинического исследования(КИ). Необходимость обработки и хранения персональных данных (ПД) членов исследовательской команды, и соблюдение законодательства о ПД не подвергается сомнению.

В практике индустрии КИ хорошо проработаны процессы и процедуры получения согласия на обработку ПД в рамках подготовки и проведения отборочного визита. Однако при этом неоднозначными остаются подходы к обработке ПД исследовательской команды, полученных до этого момента – во время проведения физибильности КИ.

Физибильность – это оценка выполнимости КИ. Она подразумевает следующие этапы: 1) Стратегическая физибильность – оценка выполнимости набора пациентов в установленные сроки, регуляторных рисков, научно-медицинского комплаенса и практической осуществимости дизайна исследования 2) Окончательная физибильность – непосредственный отбор исследовательских центров для участия в КИ.

На обоих этапах одним из методов взаимодействия с ИЦ является сбор заполненных опросников, в которых указываются фамилия и имя, должность и контактные данные работников, которые заполнили опросники. Кроме этого, в рутинной практике в опроснике могут попросить указать ПД третьих лиц – других членов исследовательской команды, и даже попросить поделиться контактными данными персонала других ИЦ.

В Российской Федерации хранение ПД в базах данных учреждений, их передача третьим лицам (например, Спонсорам), а также трансгранич-

ная передача данных возможны только после получения письменного согласия от каждого из субъектов.

В связи с этим возникает вопрос: а как на практике поступать с персональными данными третьих лиц в опросниках?

Авторы публикации предлагают связаться со всеми третьими лицами и попытаться получить согласие на обработку ПД. Если согласие получено не будет, то ПД этих лиц должны цензурироваться, удаляться из баз данных, и не распространяться.

Поскольку на этапе физибильности происходит контакт с множеством исследователей, а также в связи с сжатыми сроками данного этапа КИ, возникает запрос на ускорение процесса по сбору согласий на обработку ПД, чему может помочь использование электронных цифровых систем. Нетривиальным вопросом здесь является то, что они должны одновременно удовлетворять требованиям ФЗ-152 «О персональных данных», ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств», нормам GCP, в ряде случаев – ФЗ-63 «Об электронной подписи» и некоторых других нормативно-правовых актов. Это уже не говоря о удобстве пользователей со стороны Спонсора/контрактной исследовательской организации и персонала ИЦ, а также о фактических возможностях создания данного программного обеспечения (ПО) различными стейкхолдерами.

Наиболее критичными аспектами при разработке данного ПО авторы видят: наличие audit trail (прослеживаемость изменений); GCP-валидация; Способы аутентификации и подписания. В реалиях ЕАЭС и ЕС возможны различные подходы к реализации всех 3 пунктов при помощи различного программного обеспечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ АДАПТАЦИИ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА В СВЕТЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОНЯТИЯ «КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ» В ICH GCP R3 И ПРАВИЛАХ НАДЛЕЖАЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ ЕАЭС

Евсеев М.Е., Гольдина Т.А.

ООО «ИНСАЙТ ТРАЙЛЗ»,

ФГАОУ ВО «РГГУ»

Санкт-Петербург

Понятие «клиническое исследование» (КИ) непрерывно развивается и имеет разные определения в нормативно-правовых актах (НПА) раз-

личных стран и регуляторных регионов. Эти определения могут противоречить друг другу и существенно изменяться в каждой последующей редакции. Более того, толкование понятия «КИ» сильно варьирует в академической среде, практическом здравоохранении и в индустрии клинических исследований. При этом разные толкования не всегда находят свое отражение в НПА или даже противоречат им.

Действующим с 10.03.2026 определением КИ является: «любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта...» (GCP R2, Правила надлежащей клинической практики, Решение Совета ЕЭК №63 от 01.08.2025). Получается, что неинтервенционные исследования (НИ) являются клиническими. Однако, это определение вступает в противоречие с Надлежащей практикой фармаконадзора (Решение Совета ЕЭК № 87 от 03.11.2016), где даны определения, противопоставляющие КИ и НИ.

Внедрение GCP R3 в ЕАЭС способно изменить ситуацию значительным образом. GCP R3 определяет КИ как «любое интервенционное исследование с привлечением людей в качестве участников...», характеризуя таким образом КИ как интервенционное. Определение КИ в GCP R3 соответствует уже действующим Рекомендациям Совета ЕЭК от 18 октября 2024 г. N 1 и Рекомендациям Коллегии ЕЭК от 10 июня 2025 г. N 15. Внедрение GCP R3 позволит синхронизировать нормативно-правовое пространство ЕАЭС с позиции определения КИ и четкого разделения исследований на интервенционные (клинические) и НИ.

Однозначность регуляторного определения положительным образом повлияет на системы менеджмента качества (СМК) спонсоров и контрактных исследовательских организаций. Это позволит: 1) избежать избыточных процессов для НИ, а значит, и избыточных документов СМК, 2) законодательно обосновано определять сферы применения документов СМК, 3) определять процессы контроля и обеспечения качества в соответствии с особенностями дизайна КИ и НИ, 4) формировать матрицы обучения сотрудников в зависимости от их ролей и участия в КИ/НИ, 5) определять обучение и устранять давно существующие противоречия как у авторов стандартных операционных процедур СОП), так и у их исполнителей.

СМК ВУЗов и НИИ также нуждаются в синхронизации с регуляторными требованиями. Текущая неоднозначность в определении КИ в НПА усугубляется частым восприятием КИ в академической среде как

любого прикладного или фундаментального исследования с привлечением человека как субъекта. Разные толкования понятия «КИ» могут иметь последствия для обеспечения безопасности участников при ошибочном применении или неприменении НПА, в которых фигурирует термин «КИ». Это может привести к недостаточному контролю со стороны регуляторных органов за безопасностью пациентов, отсутствию надлежащей этической экспертизы, или затруднить проведение исследований, результаты которых важны для фундаментальной науки и практического здравоохранения.

Для СМК ВУЗов и НИИ стоит рассмотреть возможность сепарации на уровне СОП научно-исследовательской работы с участием человека, КИ и НИ.

ПЛЕТИЗМОГРАФИЯ У МОРСКИХ СВИНОК
Евгеньева Е.М., Д.М. Карачевцева, С.В. Гущина,
К.Л. Крышень,
М.Н. Макарова, Кательникова А.Е.
АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
Санкт-Петербург

Актуальность. Оценка функции легких часто используется в токсикологических исследованиях, особенно если дыхательные пути являются мишенью токсического действия, в фармакологических исследованиях безопасности, проводимых в соответствии с рекомендациями ICH S7A, и фармакодинамических исследованиях (например, на моделях астмы, хронической обструктивной болезни легких или инфекции верхних дыхательных путей). Эти исследования проводятся на разных видах лабораторных животных. Методы оценки функции дыхания у грызунов включают инвазивные и неинвазивные методы. Плетизмография всего тела (ПВТ) – неинвазивный метод, оценивающий вентиляционную функцию, растяжимость легких и сопротивление дыхательных путей, без наркотизации животных. Морские свинки часто используются для моделирования патологий дыхательной системы из-за сходства их дыхательной системы с человеческой. При этом отсутствуют данные по референтным интервалам показателей ПВТ у данного вида животных.

Цель работы – определить референтные интервалы функциональных показателей ПВТ у морских свинок.

Методы исследования Эксперимент выполнен на 60 самцах и 60 самках морских свинок. Все животные получены из питомника АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Животных содержали в условиях 24-часового фотопериода, при контролируемой температуре (18–26°C) и влажности воздуха (45–65%) и свободном доступе к очищенной воде и стандартному корму (гранулированный комбикорм).

Животных помещали по одному в однокамерный барометрический торакальный плетизмограф (ЕМКА Technologies, Франция), для оценки параметров дыхания: длительность вдоха (Ti), длительность выдоха (Te), максимальная скорость вдоха (PIF), максимальная скорость выдоха (PEF), объем вдоха (TV), минутный объем (MV), ЧДД (f), пауза в конце вдоха (EIP), пауза в конце выдоха (EEP), расчетная пауза (Penh), скорость выдоха в середине выдоха (мл/с), соответствующей 50% выдыхаемого объема (EF50).

Результаты. По результатам эксперимента рассчитаны референтные интервалы для основных параметров дыхания морских свинок, имеющих практическую значимость для интерпретации данных в доклинических исследованиях: Ti (156–294), Te (285–619), PIF (8,5–30,5), PEF (3,9–23,5), TV (1,14–4,9), MV (68–492), f (64–120), EIP (2,7–6,1), EEP (16,9–106,5), Penh (0,29–1,02), EF50 (2,6–15,4), Ti/Te (0,36–0,65).

У ПВТ есть некоторые ограничения. Так, для получения корректных данных, важным этапом проведения измерений является адаптация животного к камере. Согласно нашему опыту, для адаптации животным достаточно 5 минут непосредственно перед измерением. Также, необходимо обратить внимание на условия в камере и минимизировать время нахождения животного в ней.

Выводы. Получены референтные значения функциональных показателей ПВТ у морских свинок, которые позволяют повысить точность и объективность анализа данных в ходе доклинических исследований. Обсуждены ограничения метода и даны рекомендации по его применению.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ БИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И СТРУКТУРНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ЗАДНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У КРЫС

Жаворонок И.П., Фёдорова Е.В., Басалай А.А., Богдан В.Г.

*Институт физиологии НАН Беларуси
Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Периферическая ишемия обусловлена выраженным снижением кровотока и оксигенации тканей, что приводит к структурным нарушениям мышечных волокон и утрате функций конечностей. Оценка эффективности альтернативных способов коррекции, таких как клеточная и генная терапия, в условиях экспериментальной ишемии имеет важное значение для трансляции полученных фундаментальных результатов в практическое здравоохранение.

Цель. Провести сравнительную оценку эффективности применения биотерапевтических средств для коррекции функциональных и структурных нарушений задних конечностей крыс при экспериментальной хронической периферической ишемии.

Материалы и методы. Экспериментальную хроническую ишемию (ХИЗК) моделировали у крыс Wistar путем лигирования с последующей перерезкой правой бедренной артерии. В качестве биотерапевтических средств использовали мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани (МСК ЖТ), обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП), суспензию митохондрий (МТ) и их комбинированное применение (МСК ЖТ+ОТП; МСК ЖТ+МТ). ОТП получали из цельной крови путём двойного центрифугирования. МТ получали из печени крыс методом дифференциального центрифугирования. Введение исследуемых субстанций осуществляли однократно внутримышечно на 28-е сут после моделирования хронической ишемии. Оценка порога ноцицептивных реакций (ПНР) проводили в тесте «Давление на лапу»; параметры походки регистрировали с применением аппаратно-программного комплекса CatWalk, Noldus на 0, 28, 35, 42, 56 и 70-е сут. Гистологическую оценку проводили на препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином. Проводили иммуногистохимические исследования мышечной ткани, а также гематологические, биохимические и иммуноферментные анализы крови. Статистическую обработку проводили в Statistica 10.0.

Результаты. Однократные инъекции МСК ЖТ, ОТП, МТ и их комбинированное введение в область ишемического повреждения конечности приводили к снижению гипералгезических реакций в ответ на механический стимул, а также нормализовали измененные на фоне ХИЗК параметры походки крыс, нивелируя её асимметрию. Значения ПНР травмированной конечности увеличивались на 32,83% (МСК ЖТ), на 21,61% (ОТП), на 25,56% (МТ), на 32,98% (МСК ЖТ+ОТП) и на 32,83% (МСК ЖТ+МТ), $p < 0,05$. Внутримышечные монокомпонентные инъек-

ции (МСК ЖТ, ОТП, МТ), как и их комбинированное применение для коррекции ХИЗК в целом способствовали стабилизации гематологических и биохимических показателей крови, активировали ангиогенез в мышцах и оказывали выраженные репаративный и противовоспалительный эффекты, увеличивая концентрацию противовоспалительных цитокинов в крови.

Выводы. Монокомпонентные биотерапевтические средства, как и их комбинации способствуют выраженной коррекции ишемических нарушений посредством восстановления функциональных параметров конечности, стимуляции репаративного ангиогенеза в мышечной ткани и модуляции воспалительного ответа. При этом комбинированное применение данных средств приводит к потенцированию терапевтических эффектов.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНОТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ НАНОМАТЕРИАЛОВ

Жанатаев А.К., Дурнев А.Д.

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»*

Москва

Использование наноматериалов стало неотъемлемой частью современного инновационного развития медицины и фармацевтики. Стремительный рост разработки и применения наноматериалов происходит на фоне отсутствия регламентированной методологии оценки их безопасности, что вызывает обоснованную обеспокоенность у научного сообщества. Уникальные физико-химические свойства наноматериалов определяют специфичность механизмов реализации их биологических и токсических эффектов, что, в свою очередь, требует адаптации разработанных изначально для химических соединений методологических подходов к оценке безопасности, включая генотоксичность. Однако, несмотря на достигнутый прогресс в этом направлении, проблема находится пока на стадии решения.

На сегодняшний день на основе критического анализа накопленного пула экспериментальных данных предложена стратегия (дорожная карта) оценки генотоксичности наноматериалов, включающая сле-

дующие ключевые положения разрабатываемой методологии: 1) перед проведением исследований тестируемый образец должен быть максимально охарактеризован, описана его пробоподготовка, приведены сведения о стабильности и способности к агрегации/агломерации, в том числе в экспериментальных условиях *in vitro*, обоснован выбор тестируемых доз/концентраций и режима введения/экспозиции, приведены сведения об интернализации наноматериала клетками в условиях *in vitro* и его биораспределении *in vivo*; 2) существующие протоколы проведения *in vitro* тестов требуют соответствующей адаптации для тестирования наноматериалов; 3) с учетом все возрастающего числа новых наноматериалов актуализируется валидация и внедрение высокопроизводительных скрининговых *in vitro* тестов, в том числе на основе новых методических подходов (NAMs) с использованием технологий 3D-культур, органоидов и орган-на-чипе и др., эмулирующих основные функции органов/тканей; 4) низкая доступность костного мозга для некоторых видов наноматериалов обуславливает риск получения ложноотрицательных результатов в стандартных цитогенетических тестах *in vivo*; 5) для тестирования *in vivo* приоритетно использование тестов, позволяющих оценивать эффекты в органах/тканях, являющихся первичной мишенью воздействия наноматериалов и способных их накапливать; 6) способность наноматериалов вызывать опосредованное индукцией воспаления повреждение ДНК определяет необходимость разработки специфических *in vitro* моделей и подчеркивает весомость данных *in vivo* тестирования.

В качестве основных методов разрабатываемой методологии определены метод микроядерного анализа и метод ДНК-комет, применимость которых для оценки генотоксичности в различных *in vitro* моделях и в *in vivo* исследованиях продемонстрирована неоднократно.

Указанные выше положения подробно освещены и обсуждены, в том числе на основе собственного опыта исследований в области генотоксичности наноматериалов.

ИЗУЧЕНИЕ ЛОКОМОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ МЫШЕЙ С ТРАНСГЕННОЙ КАССЕТОЙ FUS[1-359] В ГЕМИЗИГОТЕ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

Жунусов Н.С., Слепов Ю.К., Курбатова А.А.,
Авраменко А.А., Кушнир С.А.,
Фролова М.Е., Корокина А.М., Деев Р.В., Исаев А.А.

*НИУ «БелГУ»,
ООО «Нейроген Терапи»,
ООО «Нейроген Терапи»,
НИИ МЧ им. академика А.П. Авцына,
ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского»
Белгород, Москва*

Актуальность. Боковой амиотрофический склероз (БАС) представляет собой нейродегенеративное заболевание, при котором поражаются двигательные нейроны. Это приводит к прогрессирующей мышечной слабости, смерть при этом наступает от дыхательной недостаточности в течение 2–5 лет после появления симптомов. Заболеваемость БАС в мире составляет в среднем 2-3 случая на 100 тыс. населения в год, распространенность – 1,1-8,2 на 100 тыс. населения.

Цель. Наше исследование направлено на изучение эффективности генно-терапевтических средств посредством оценки локомоторных показателей мышечной силы с наследуемой формой БАС.

Материалы и методы. Исследование проводилось на трансгенных мышцах, экспрессирующих человеческий мутантный белок FUS[1-359], накопление которого в цитоплазме мотонейронов приводит к развитию БАС. Терапия проводилась генетическими конструкциями, кодирующими нейротрофические факторы NT1 и NT2 (нейротрофин 1 и 2) (ООО «Свифтген»). В качестве системы доставки использовался адено-ассоциированный вирусный вектор (AAB). Дозировка на животное составляла $2 \cdot 10^{11}$, инъекция проводилась в большую цистерну головного мозга. Экспериментальные группы: группа 1 – tg_hFUS[1-359] + AAB-NT1 (n=20), группа 2 – tg_hFUS[1-359] + AAB-NT2 (n=20), группа 3 – контрольная группа без лечения tg_hFUS[1-359] + PBS (n=20), группа 4 – контрольная группа животных дикого типа CD1 (n=10). Измерения проводились в шести контрольных точках: 0 точка соответствует 60 дням жизни животного – до инъекции препарата. Следующие измерения: точка 1 (30 дней от введения препарата), 2 точка (40 дней), 3 точка (50 дней), 4 точка (65 дней), 5 точка (75 дней). Функциональные тесты, проводимые для оцен-

ки силы тяги передних конечностей, силы 4 конечностей и координации: «Сила хвата», «Перевернутая сетка», «Вертикальный шест»

Результаты. В тесте силы хвата передних конечностей у животных 2 группы в сравнении с группой трансгенных мышей без лечения (группа 3) было получено статистически значимое увеличение номинальных и нормализованных по весу значений силы хвата через 50 дней после введения исследуемого нейротрофина NT2. Однако увеличение значений не доходило до уровня группы 4. Тест с подвешиванием на перевернутой сетке не выявил статистически значимых различий между группами. Тест Вертикальный шест показал сравнительно лучшие показатели у групп 1 и 2 в сравнении с группой 3 по времени полного оборота и общему времени спуска.

Выводы. Выбранные функциональные тесты показали умеренную пользу в оценке эффективности терапевтического действия нейротрофических факторов. Показательнее всего вышли результаты теста “Сила хвата”. Тест “Вертикальный шест” позволил увидеть тенденции к улучшению в группах с лечением (группы 1 и 2) в сравнении с группой без лечения, однако статистически не подтвержденные. Исследование позволяет определить вектор направления в изучении на доклинической стадии терапевтического эффекта нейротрофических факторов и выборе функциональных тестов.

Работа выполнена при поддержке гранта ФНТП 075-15-2025-558.

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГИДРОХЛОРИДА 2-ИЗОБУТИЛ-4,6-
ДИМЕТИЛ-5-ОКСИПИРИМИДИНА
И ДОКСОРУБИЦИНА НА ФАЗЫ
КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА НА МОДЕЛИ JURKAT
Журиков Р.В., Коваленко Л.П.**

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»
Москва*

Актуальность. Характеристика новых противоопухолевых средств начинается с определения блокировки фазы или фаз клеточного цикла, что позволяет определить его место для дальнейшего использования в химиотерапии опухолей. Гидрохлорид изобутил-4,6-диметил-5-оксипириимидин (СНК-578) и доксорубин обладают противоопухолевой и антимиастати-

ческой активностью на моделях карциномы легкого Lewis и меланомы B16, противоопухолевой активностью на модели рака шейки матки P3M5.

Цель исследования. Целью настоящей работы являлась оценка влияния гидрохлорида 2 изобутил 4,6 диметил 5 оксипиримидина в сравнении с доксорубицином на фазы клеточного цикла клеток Jurkat.

Методы исследования. Эксперименты выполнены на клетках линии Jurkat (клеточная линия лимфобластного лейкоза). После 24- и 48-ч инкубации с доксорубицином (10-5 М), СНК-578 (10-4 М и 10-5 М) клетки окрашивали раствором йодистого пропидия с РНКазой А с последующим определением количества клеток с помощью проточной цитометрии.

Результаты. При культивировании в течение 48 ч клеток Jurkat с доксорубицином (10-5 М) или СНК-578 (10-4 М) выявлено увеличение доли клеток, находящихся в G1 фазе клеточного цикла, и уменьшение доли клеток в S фазе. Таким образом, на культуре клеток линии Jurkat установлено, что СНК-578 и доксорубицин действует на синтез ДНК в S фазе клеточного цикла.

Вывод. Полученные данные подтверждают возможность усиления противоопухолевого действия при совместном применении СНК-578 и доксорубицина, ранее зарегистрированного в модельных опытах in vivo.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ по теме FGFG-2025-0005.

ГЕНЕРАЦИЯ ЭМПИРИЧЕСКИХ СОВМЕСТНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ БИМЕДИЦИНСКИХ ДАННЫХ МЕТОДАМИ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

Жуденков К.В., Мельникова А.А., Столбов Л.А.

ООО «СимургФарм»,

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Москва

Актуальность. Генерация синтетических датасетов на основе эмпирических распределений приобретает всё большее значение в медицинских исследованиях, где использование пациентских данных ограничено рядом требований, а также при тестировании сценариев в виртуальных клинических исследованиях и разработке цифровых двойников (Pasculli et al., 2025). Синтетические данные позволяют воспроизводить исходные характеристики субъектов, временные ряды наблюдений и генерировать события эффективности или безопасности, обеспечивая высокий уровень

анонимизации и осуществимость фармакологического и эпидемиологического моделирования далее (Murtaza et al., 2023, Pezoulas et al., 2024). Существует широкий спектр методов синтеза данных, включая вариационные автокодировщики (Laptev et al., 2021), генеративно-состязательные сети (Figueira & Vaz, 2022), байесовские сети (Kaur et al., 2021), древовидные модели (Breiman, 2001) и диффузионные подходы (Brockschmidt et al., 2025). Характеристики этих методов описаны в обзорах (Murtaza et al., 2023; Pezoulas et al., 2024). Качество синтетических данных оценивается по достоверности, полезности и риску нарушения конфиденциальности (Goncalves et al., 2020). Однако в современной литературе отсутствуют удобные и специализированные инструменты синтеза и диагностики данных для задач количественной фармакологии.

Целью исследования было выбрать универсальный метод генерации данных и разработать соответствующий инструмент.

Методы. В работе использован алгоритм синтеза совместных распределений на основе случайного леса, реализованный в пакете R `synthpop` (Nowok et al., 2016). Данный подход требует минимальной настройки гиперпараметров, устойчив к особенностям медицинских данных и эффективно работает с категориальными и ненормально распределёнными непрерывными переменными (Akiya et al., 2024; Miletic et al., 2025). Оценка качества включала тест Колмогорова–Смирнова (K-S), дивергенцию Йенсена–Шеннона (JSD), сравнение корреляционных матриц и визуализации UMAP; риск нарушения конфиденциальности оценивался по доле точных дубликатов.

Результаты. Была создана универсальная функция генерации данных, обладающая необходимым количеством настроек и встроенной графической и табличной диагностикой. Инструмент был протестирован на четырёх биомедицинских датасетах (AIDS, GBSG2, METABRIC, PBC) с числом субъектов 280–1000 (Hammer et al., 1997, Schumacher et al., 1994, Pereira et al., 2016, Dickson et al., 1989). Для каждого набора было сгенерировано 100 синтетических выборок. Результаты показали адекватное воспроизведение многомерных распределений (средний p -value K–C: 0.80–0.84; JSD < 0.002; разность корреляций Кендалла 0.01–0.04) при отсутствии точных дубликатов.

Выводы. Разработанный инструмент обеспечивает генерацию и всестороннюю диагностику синтетических биомедицинских данных и может эффективно использоваться для прогнозирования эффективности и безопасности лекарств, а также для планирования и проведения виртуальных клинических исследований.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ОЦЕНКЕ ОСТЕОГЕНЕЗА У ЭМБРИОНОВ ХОМЯКОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

Журавлева М.В.

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»»

Санкт-Петербург

В соответствии с руководством ICH S5 (R3), хомяки и собаки определены как виды для ограниченного применения в исследованиях репродуктивной токсикологии. Несмотря на это, хомяки могут представлять ценность в качестве тест-системы благодаря специфическим физиологическим характеристикам: регулярному эстральному циклу, фиксированному времени овуляции и короткой гестации (Макарова М.Н. и др., 2024). Стандартизация методик, формирование базы референтных данных и накопление опыта тестирования различных фармакологических соединений позволят повысить валидность, воспроизводимость и распространенность исследований репродуктивной токсичности на данной модели.

Стандартная оценка оксификации скелета плодов основывается на трудоемких и длительных гистологических методах— однократном (костном) или двойном (костно-хрящевом) окрашивании. Эти методы преимущественно дают качественную, часто субъективную картину остеогенеза. Внедрение рентгенографии в данный протокол может сократить сроки проведения исследования и расширить возможности количественной оценки остеогенеза. Потенциал использования рентгенографии подтверждается в литературных источниках: так, показано, что рентгенологический анализ превосходит метод двойного окрашивания в точности детекции задержки оксификации позвонков у крыс на поздних сроках гестации и в постнатальном онтогенезе (Burdan F. et al, 2002), что обосновывает его применение как ценного инструмента объективизации данных.

Целью исследования является сравнительный анализ методов оценки остеогенеза (рентгенографии и ализариновое окрашивание) у эмбрионов хомяков в контексте исследований репродуктивной токсичности.

Сравнение двух методов возможно по следующим критериям: количество и локализация центров оксификации, длина костей, морфометрический индекс, оценка дефектов и аномалий, степень минерализации, морфология черепа, что позволяет судить о преимуществах и недостатках каждого из методов, а также обеспечит накопление референтных значений

нормального строения костной ткани эмбрионов. Данное исследование может способствовать расширению потенциала использования хомячков в качестве альтернативной модели для скрининга тератогенного действия лекарственных средств.

ОТ РУЧНОГО ВВОДА К ESOURCE: БАРЬЕРЫ, СТАНДАРТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРЯМОЙ ПЕРЕДАЧИ ДАННЫХ ИЗ МИС В eCRF

Загидуллин Т.Р.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

Москва

Актуальность. Современные клинические исследования требуют высокой точности, полноты и своевременности данных, при этом объём информации, поступающей из электронных источников первичных медицинских данных (eHMR), постоянно растёт. В условиях цифровизации здравоохранения появляется объективная необходимость перехода от ручного переноса данных в электронную CRF к автоматизированным процессам их интеграции. Отсутствие единых стандартов передачи клинических данных, а также наличие регуляторных и организационных барьеров, существенно ограничивает практическое применение подобных решений на территории Российской Федерации, что снижает управляемость клинического исследования и увеличивает нагрузку на персонал центров и мониторинговые команды.

Цель исследования. Содействовать формированию подхода к разработке и внедрению интеграционных процессов между eHMR и CRF для повышения точности и полноты данных, сокращения трудозатрат исследователей и мониторов при проведении процедур SDR/SDV, а также для увеличения прозрачности и воспроизводимости получаемых результатов.

Материалы и методы. Проведён анализ текущего состояния цифровизации клинических данных в России и существующих инициатив по eSource, eHMR и автоматизированному извлечению данных первичной документации. Рассмотрены международные стандарты CDISC ODM, HL7 FHIR и их применимость для локальной регуляторной среды. Выполнено картирование типовых рабочих процессов между электронными медицинскими системами лечебных учреждений и платформами электронных CRF (EDC). Анализ проводился

с учётом требований ICH GCP R3, 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», а также внутренних стандартов фармацевтических компаний.

Результаты. По итогам анализа определены основные технические и организационные барьеры внедрения автоматизированной передачи данных: отсутствие правового признания eHMR как первичного источника для eSource, фрагментированность программных решений, ограниченный доступ к интеграционным интерфейсам медицинских информационных систем. Предложены принципы архитектуры интеграционного модуля, обеспечивающего безопасный обмен информацией между eHMR и CRF в соответствии с принципами целостности, трассируемости и аутентичности данных. Предварительные оценки показывают потенциал сокращения сроков внесения данных в CRF на 35–50 % и кратное снижение трудозатрат на очистку данных.

Выводы. Разработка и внедрение стандартизированных процессов интеграции eHMR–CRF представляет собой ключевое направление эволюции систем управления данными в клинических исследованиях. Решение данной задачи позволит существенно повысить качество и актуальность данных, сократить ресурсы на мониторинг, а также выработать национальную практику цифрового управления исследованиями. Для дальнейшего прогресса необходима консолидация усилий индустрии, регуляторов и ИТ-разработчиков с целью выработки единого методологического и нормативного подхода к автоматизированному использованию электронных источников данных в клинических исследованиях.

КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ЛОНГИТУДНЫХ ДАННЫХ МЕТОДОМ К-СРЕДНИХ ДЛЯ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО ЦЕНТРАЛЬНОГО СТАТИСТИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА

Золкин Н.А.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»

Москва

Актуальность. Центральный статистический мониторинг (ЦСМ) требует эффективных методов выявления атипичных паттернов данных на уровне исследовательских центров и субъектов в клинических исследованиях, однако традиционные одномерные подходы зачастую не способны отразить сложность лонгитюдных многомерных данных.

Методы. Применялись алгоритмы кластеризации методом k-средних к симулированным наборам данных клинических исследований, оценивая их эффективность в обнаружении аномальных траекторий лабораторных показателей и метрик качества на уровне центров при различных сценариях фальсификации данных и отклонений от протокола.

Выводы. Непараметрическая кластеризация траекторий представляет собой ценное дополнение к инструментарию ЦСМ, обеспечивая интерпретируемые поисковые сигналы, которые дополняют традиционные статистические методы и заслуживают дальнейшей валидации в реальных условиях мониторинга.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИГЛИКИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ
И ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТОВ
РАСТЕНИЙ ИЗ СЕМЕЙСТВ FABACEAE И ASTERACEA**
Ибрагимов А.М., Жукова К.И., Райберг В.Р. Литвинов Р.А.
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Волгоград

Актуальность. Молекулярные повреждения белков внеклеточного матрикса способны вызывать разнообразные патологии, включая поздние осложнения сахарного диабета, фиброз, болезни пожилого возраста (Литвинов Р.А., 2023). Важным механизмом таких повреждений выступает гликирование – реакция взаимодействия углеводов с белками и иными молекулами (Perrone A., 2020). Это актуализирует разработку средств, ингибирующих данную реакцию. Компоненты тканей растений содержат биологически активные вещества, проявляющие искомые свойства.

Цель исследования. Изучение способности водно-спиртовых экстрактов растений из семейств Fabaceae и Asteraceae ингибировать реакцию гликирования *in vitro*. Определение цитотоксичности экстрактов-лидеров.

Методы исследования. Водно-спиртовые экстракты растений семейства Fabaceae и Asteraceae (совокупно 3 образца, под лабораторными шифрами С1, С2 и П1) предоставлены кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО ВолгГМУ Недилько О.В. и Арутюновой В.В. Антигликирующую активность экстрактов исследовали *in vitro*, в системе «глюкоза-альбумин». Реакционная среда содержала 0,36 М раствора глюкозы и 1 мг/мл БСА (фракция V), растворенных в фосфатном буферном растворе (0,05 М, pH 7,4). Конеч-

ная концентрация объектов исследования после их внесения в реакционную среду составила 16,1, 4,84 и 1,61 мкг/мл. В качестве препарата сравнения использовали кверцетин. Реакцию вели в течение 24 ч при 60°C. Флуоресценцию КПП измеряли в конце реакции, при λ_{ex} 370 нм и λ_{em} 440 нм (спектрофлуориметр M200 PRO, TECAN). Влияние экстрактов на жизнеспособность клеток определяли с помощью МТТ-теста с перитонеальными макрофагами (ПМ). Для аккумуляции ПМ за 72 часа животным внутрибрюшинно вводили 3% пептон. ПМ получали путем промывания раствором Хенкса брюшины беспородных мышей. Клетки из перитонеального лаважа дважды отмывали центрифугированием (250g, 10 мин, 4°C) и высевали в 96-луночные планшеты. После 24 часов культивирования в культуру вносили исследуемые образцы (10 или 100 мкг/мл), спирт 7% (положительный контроль) или тритон (отрицательный контроль). Оптическую плотность измеряли спектрофотометрически, при длине волны 550 нм. Математическую обработку данных осуществляли с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2012.

Результаты. Все три объекта исследования, соответствующие лабораторным шифрам С1, С2 и П1, проявили антигликирующую активность, подавив реакцию гликирования в концентрации 16,1 мкг/мл на $47,5 \pm 0,5\%$, $35,4 \pm 1\%$ и $87,8 \pm 1,2\%$ соответственно. Кверцетин ингибировал гликирование на $89,4 \pm 0,5\%$. В МТТ-тесте экстракт-лидер под шифром П1 из семейства *Astreracea* не проявил заметных цитотоксических свойств в обеих исследованных концентрациях (в отличие от кверцетина).

Выводы. Экстракт из семейства *Asteracea* под шифром П1 обладает наивысшей антигликирующей активностью в ряду, и его активность сопоставима с активностью референта. Экстракт не обладает цитотоксическим действием.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ТИАЗОЛИЯ VMA 22-09В И АЛАГЕБРИУМА НА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕТЧАТКИ ПРИ СТРЕПТОЗОЦИНОВОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У КРЫС

Ибрагимова У.М., Таран А.С., Чебанько А.М., Дерягин Д.К.
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Волгоград

Актуальность. Диабетическая ретинопатия (ДР) представляет собой одно из серьезных осложнений сахарного диабета (СД), ведущее к поте-

ре зрения и являясь сосудистым и нейродегенеративным заболеванием (Monnier V.,2005). Повышенный уровень глюкозы в крови способствуют образованию конечных продуктов гликирования (КПГ), играющих ключевую роль в формировании и прогрессировании ДР. Хроническая гипергликемия и накопление КПГ вызывает дисбаланс между нейробелками и факторами роста, выделяющимися из клеток Мюллера и микроглии, которые в свою очередь поддерживают нормальное функционирование нейронов сетчатки (Yousefi R.,2016).

Цель исследования. Исследование влияния нового соединения производного тиазолия –VMA 22-09В и алагебриума на нейродегенеративные изменения сетчатки при стрептозотоцин – индуцированном СД у крыс.

Методы исследования. СД моделировался путем введения стрептозотоцина в дозе 65 мг/кг внутривнутрибрюшинно самцам крыс линии Sprague Dawley. Спустя 10 дней животным вводили внутривнутрибрюшинно VMA 22-09В (50 мг/кг) и алагебриум (12,5 мг/кг) однократно в сутки на протяжении трех месяцев. Ежедневно измеряли уровень глюкозы. Электроретинографическое (ЭРГ) исследование сетчатки проводили в конце 3 месяца. Мидриаз вызывали закапыванием 1% тропикамида (Alcon-Couvreur N.V., Бельгия). После наркоза хлоралгидратом (350 мг/кг) и фиксированием на экранированном столе, роговичный электрод увлажняли физраствором и помещали на роговицу, референсный и заземляющий электроды вводили подкожно. Световая стимуляция проводилась белым светом (30 мкс, 180 мДж). Биопотенциалы регистрировались системой MP150 с ПО Acq Knowledge4.2. Повреждение функций сетчатки оценивалось по сумме амплитуд а- и b-волн (коэффициент b/a). Для патоморфологического исследования глазные яблоки были энуклеированы с последующей фиксацией раствором Давидсона и окрашиванием срезов по стандартной методике (Latendresse J.,2002).

Результаты. У животных с СД ЭРГ сетчатки показало изменения её биоэлектрической активности, значительно снижая коэффициент b/a на 51,4% по сравнению с интактной группой ($0,18 \pm 0,06$ и $0,35 \pm 0,05$ отн.ед. соответственно). Применение алагебриума и соединения VMA-2209В способствовало увеличению суммарного ответа палочек и колбочек, повышая коэффициент b/a на 71,4% и 80% соответственно. У животных с СД обнаружены проявления диабетической микроангиопатии, выраженные дегенеративными и атрофическими процессами в нейронах ганглиозного

слоя сетчатки. Линейная клеточная плотность (ЛКП) у животных с СД снизилась на 35,3%, составив 4,431 ядер/100 мкм. Алагебриум незначительно повысил этот показатель, а соединение VMA 22-09В повысил ЛКП на 14,2%.

Выводы. Исследуемое соединение VMA 22-09В позволило сохранить большее количество нейронов ганглиозного слоя сетчатки и стимулировать компенсаторные механизмы гипертрофии нейронов при гипергликемии. Соединение VMA 22-09В проявляет нейроретинопротекторные свойства, увеличивая активность рецепторных клеток и ЛКП, при экспериментальном СД.

**ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ
ПО ОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМУ
ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В РЕГУЛЯТОРНЫХ ПРОЦЕССАХ:
ДАННЫЕ ИНСТРУМЕНТОВ AGREE II И RIGHT
Иванова Д.В., Зиганшин А.У., Зиганшина Л.Е.**

*ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы
Казань, Москва*

Актуальность. Острый коронарный синдром (ОКС) остается ведущей причиной смертности в мире. Чтобы пациенты с ОКС получали медицинскую помощь, основанную на доказательствах из лучших клинических исследований, необходимы документы, регламентирующие её объём и качество. Клинические рекомендации (КР) – документ, призванный стандартизировать помощь и улучшать исходы, однако их практическая ценность напрямую зависит от качества методологии разработки и прозрачности представления. В России публикуется много КР, но их соответствие международным стандартам неочевидно. Объективная оценка с помощью валидированных инструментов – первый шаг к улучшению клинической практики и повышению их регуляторной значимости.

Цель исследования. Провести сравнительную оценку современных российских клинических рекомендаций по ведению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в хронологической пер-

спективе (2016, 2020 и 2024 – с шагом в 4 года) на предмет их методологического качества и полноты представления.

Материалы. Клинические рекомендации «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на электрокардиограмме», опубликованные в 2016, 2020 и 2024 годах, размещенные в официальном «Рубрикаторе клинических рекомендаций» Минздрава России.

Методы. Методологическое качество оценивали с помощью инструмента AGREE II (23 пункта, 6 доменов, оценка по 7-балльной шкале). Документы классифицировали как: «Рекомендованы» (>70% по 3+ доменам), «Рекомендованы с изменениями», «Не рекомендованы». Полноту представления оценивали по контрольному списку RIGHT (22 пункта, 7 разделов, оценка по 7-балльной шкале). Рассчитывали средний балл: ≤50% – низкое качество, 50-80% – среднее, >80% – высокое.

Результаты. Методологическая строгость (инструмент AGREE II) долгое время оставалась неудовлетворительной (≈48-49%) и лишь в версии 2024 г. достигла 56%. На протяжении всех трех редакций показатели независимости остаются крайне низкими (домен «Редакционная независимость» – 8,3%), что не позволяет в полной мере оценить прозрачность процессов финансирования и урегулирования потенциальных конфликтов интересов. Также остаётся слабым вовлечение пациентов и описание методологии оценки доказательств. При этом, сильной стороной является ясность изложения (до 94,4%). Полнота отчётности (инструмент RIGHT) последовательно выросла с 83,1% (2016 г.) до 90,3% (2024 г.), достигнув уровня «высокого качества» представления.

Выводы. Отечественные рекомендации за восьмилетний период развития процесса разработки, внедрения и совершенствования клинических рекомендаций существенно прогрессировали в формальной методологической строгости и детализации разработки, становясь более качественным рабочим инструментом для врача. Однако для достижения уровня международных стандартов и повышения доверия к ним необходим приоритетный фокус на фундаментальных проблемных аспектах разработки – прозрачности, независимости и всестороннем учёте доказательств и мнений заинтересованных сторон.

**КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ МОДЕЛИ «ПОЛЬЗА-РИСК»
И РЕЗУЛЬТАТОВ МОДЕЛИРОВАНИЯ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ
ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО РИСКА ТОРФЯНОГО ДЫМА**

Ивашова Д.М., Шредер О.В.

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
Москва*

Актуальность. Актуальность математического моделирования в токсикологии подтверждена программой Tox21, ускоряющей идентификацию рисков. Руководство ICH M15 регулирует использование моделей в разработке лекарств. В ФГБУ «НЦЭСМП» разработан метод оценки «польза-риск» на основе предикторов WoE и IV. Для подтверждения надежности новых методов прогнозирования необходима валидация, где ключевую роль играют статистические модели «золотого стандарта», такие как логистическая функция и AUC-ROC.

Цель исследования. Оценить применимость модели «польза-риск» для прогнозирования рисков фармакологической коррекции аномалий развития у крыс, вызванных эмбриотоксическим действием торфяного дыма.

Методы. В работе использовались экспериментальные и статистические методы для оценки фармакологической активности фабомотизола (Ф) в коррекции генотоксических и эмбриотоксических эффектов торфяного дыма (ТфД), а также для валидации метода оценки соотношения «польза-риск». Для оценки качества модели, построенной на основе WoE и IV, а также ее валидации с помощью логистической регрессии и ROC-анализа, были выбраны бинарные параметры, характеризующие наличие или отсутствие повреждений/аномалий развития. Расчет и оценку WoE и IV проводили в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Приказ № 198, 2022 г.).

Результаты. Модели оценки гено- и эмбриотоксичности ТфД показали низкое качество прогноза (ROC-AUC 0,500), не учитывают критические ДНК-повреждения и костно-хрящевые аномалии, что затрудняет оценку корректирующих свойств Ф. Значения WOE и IV подтверждают слабую информационную ценность и отсутствие статистической значимости эффекта Ф.

WOE/IV и ROC-AUC схожи в интерпретации активности Ф, но WOE/IV позволяет определить прогностический порог и оценить различия

между группами. В группе ТфД + Ф, прогностическая эффективность Ф варьирует от «неудовлетворительного» до «хорошего», при этом интервалы значений WOE/IV и ROC-AUC совпадают.

Фармакологическая валидация на модели ТфД показала среднюю прогностическую способность Ф, возможно, из-за слабых эффектов ТфД. Прогностическая способность для генотоксичности низкая (ROC-AUC 0,554), для эмбриотоксичности – эффективная (ROC-AUC 0,701). Корректирующая способность Ф варьирует от неудовлетворительной до хорошей (AUC 0,617–0,786), что подтверждено WOE/IV.

Выводы. Экспериментальная модель ТфД для прогнозирования генотоксичности, оказалась мало эффективной. Прогностическая способность (AUC 0,554 и 0,432) не превышает случайного угадывания ($p > 0,05$, доверительные интервалы включают 0,5). При стандартном пороге в 0,5, чувствительность составила 43,2%, а специфичность – 56,8%. Это означает, что модель ТфД непригодна для надежного прогнозирования генотоксичности.

Проведенная валидация подтвердила ценность предикторов WoE и IV. Модель «польза-риск» для прогноза активности Ф хорошо согласуется с результатами ROC-анализа при оценке как эмбриотоксичности, так и эффективности фармкорректора.

**РАЗРАБОТКА ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МОДЕЛИ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**
**Ионова Е.О., Пекельдина Е.С., Малиновский А.А.,
Вититнова М.Б.,
Цорин И.Б., Мирошкина И.А., Кожевникова Л.М.**
*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»,
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей
патологии и патофизиологии»
Москва*

Актуальность. В настоящее время большинство исследований, посвященных поиску кардиотропных лекарственных средств, как правило, проводится на потенциально здоровых животных, не страдающих сердечно-сосудистой патологией. Естественно, что такой подход не позволяет в полной мере объективно оценить наличие/отсутствие кар-

диопротективного потенциала у изучаемых соединений и тем более затрудняет экстраполяцию полученных данных на реальную клиническую ситуацию. В рамках решения этой проблемы нами ранее были разработаны трансляционные модели алкогольной кардиомиопатии (патент РФ №2646454) и постинфарктной ХСН (патент РФ №2744681) у крыс, что позволило не только в условиях, приближенных к клинической ситуации, оценить эффективность изучаемых нами соединений, но и выявить оригинальную биомишень для поиска инновационных кардиопротекторов (Kozhevnikova L. M., et al., 2018). В развитие этого направления нами проводятся исследования по разработке трансляционной модели эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Цель исследования. Разработка трансляционной модели ЭД у крыс.

Методы. ЭД моделировали путем принудительного приема крысами водного раствора метилового эфира N ω -нитро-L-аргинина – L-NAME (40 мг/кг/сут., per os в течение 28 дней) Известно, что нитропроизводное аминокислоты аргинина L-NAME является неселективным ингибитором NOSs и практически полностью подавляет активность эндотелиальной eNOS, тем самым инициируя развитие ЭД [Panthiya L. et al., 2022]. Состояние (реактивность) сосудистого русла оценивали в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo*.

Результаты. В экспериментах *in vitro*, выполненных на изолированных кольцах аорты крысы, показано, что у животных, получавших L-NAME по сравнению с контролем вазодилатация в ответ на карбахолин значимо ($p < 0,001$) снижена практически в 3 раза, а вазоконстрикторный ответ на серотонин, реализуемый посредством активации серотонином 5-HT1B и 5-HT1D рецепторов, увеличен более чем вдвое ($p < 0,001$), что свидетельствует о резком снижении активности вазодилатирующего каскада. Эти результаты были подтверждены в экспериментах *in vivo*, в которых влияние L-NAME на вазомоторный ответ аорты на неселективный M- и H-холиномиметик ацетилхолин был оценен при помощи УЗИ. Показано, что у животных, получавших L-NAME, значимо ($p = 0,001$) по сравнению с контролем подавлен вазодилатирующий ответ сосуда на ацетилхолин.

Выводы. У крыс, в течение 28 дней получавших L-NAME, подавляется вазодилатирующий ответ сосудов, что характерно для ЭД.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках темы государственного задания FGFG-2025-0011.

IN VITRO АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛИГАНДОВ РЕЦЕПТОРОВ СЛЕДОВЫХ АМИНОВ: СКОРЕЕ НЕТ, ЧЕМ ДА

Канов Е.В., Ваганова А.Н., Гайнетдинов Р.Р.

*Институт трансляционной биомедицины СПбГУ
Санкт – Петербург*

Актуальность. Поиск новых цитостатических лекарственных средств остаётся актуальной проблемой противоопухолевой химиотерапии. В последние годы внимание привлекают нетрадиционные «мишени» воздействия на злокачественную клетку, например, рецепторы моноаминов и, в частности, дофаминовые рецепторы. Так, Фенолдопам, D1-агонист, и D2/D4-антагонист Галоперидол тормозят пролиферацию клеток трижды-негативного рака молочной железы (ТНРМЖ). В этой связи интересными становятся и т. н. рецепторы следовых аминов (TAARs). В частности, рецептор следовых аминов 1-го типа (TAAR1) участвует в регуляции дофаминовой нейротрансмиссии, и его агонисты (например, Ulotaront® и Ralmitaront®) изучаются как антипсихотики и/или антидепрессанты с новым механизмом действия. Рецептор 5-го типа (TAAR5), пока не рассматривается в качестве значимой мишени, хотя наблюдающаяся пониженная тревожность у нокаутных по гену TAAR5 животных даёт надежду на то, что антагонисты данного рецептора могут обладать противотревожным действием. Сообщалось о противоопухолевом действии таких лигандов TAARs как 3-йодтироамин, триптамин и кадаверин. Имеются и косвенные сведения – так, наблюдалось увеличение общей выживаемости при РМЖ с повышенной экспрессией TAAR1 в опухоли. О цитостатическом действии лигандов TAAR5 к настоящему моменту неизвестно. Таким образом, вопрос о противоопухолевом эффекте, опосредованном TAARs, пока окончательно не решён.

Цель исследования. Оценить *in vitro* цитостатическое (антипролиферативное) действие некоторых лигандов TAAR1 и TAAR5 на культуры клеток линий, происходящих из ТНРМЖ и колоректального рака.

Материалы и методы. Работа выполнена на клетках линий BT-20 и COLO-320 HSR. Клетки выращивали с использованием сред Advanced MEM и DMEM/F12 (соотв.). Пролиферацию клеток измеряли колориметрическим методом с сульфородаминоном В по P. Skehan и соавт. (1990). Экспрессию генов, связанных с апоптозом, определяли посредством

обратно-транскриптазной ПЦР в реальном времени. Общедоступную транскриптомную информацию анализировали при помощи специализированных программных пакетов, входящих в R. Построение кривых «концентрация-эффект» и статистическую обработку данных осуществляли в GraphPad Prism 8.0 и R.

Результаты. Агонист TAAR5 Триметиламин и антагонист Тимберол, также как агонист и антагонист TAAR1 Тирамин и EPPTB (соотв.) никак не повлияли на пролиферацию COLO-320 HSR. Триметиламин, Тимберол и Тирамин не действовали и на пролиферацию BT-20. EPPTB, тем не менее, проявил слабый цитостатический эффект ($IC_{50}=647,2 \mu M$) в отношении BT-20. Однако указанное вещество не усиливало *in vitro* действие 5-Фторурацила и Доксорубина, а также практически не влияло на экспрессию проапоптотических генов.

Выводы. Лиганды TAAR1 и TAAR5 не обладают антипролиферативным (цитостатическим) действием *in vitro*, за исключением EPPTB, однако его эффект слишком слаб для практического использования. Всё же имело бы смысл оценивать *in vitro* цитостатическое действие новых антагонистов TAAR1.

ПРИМЕНЕНИЕ ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОФТАЛЬМОТОКСИЧНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ФИЗИКО- ХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

Каныгин А.А.

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Волгоград

Актуальность. Применение методов машинного обучения для прогнозирования офтальмотоксичности химических соединений обусловлено необходимостью оптимизации доклинических исследований в условиях существенных ограничений экспериментальных методов (*in vivo* и *in vitro*), которые характеризуются высокими финансовыми затратами, продолжительными сроками реализации и этическими проблемами, связанными с использованием животных.

Цель исследования. Оценка возможности использования дискриминантного анализа для прогнозирования офтальмотоксичности на основе комплекса физико-химических параметров и сравнение с нейросетевым подходом.

Материалы и методы. В исследовании использована выборка из 5163 химических соединений с экспериментально подтвержденной офтальмотоксичностью, полученная из открытых источников. Структурная информация в формате SMILES конвертировалась в трёхмерные координаты с помощью Open Babel, после чего в программе DruLiTo рассчитывался набор физико-химических дескрипторов: logP, TPSA, молекулярная масса, количество доноров, акцепторов водородной связи и других. Статистическая обработка и построение модели выполнены в среде Statistica (модули Discriminant Analysis и Neural Networks). Качество классификации оценивалось методом автотестирования с расчётом чувствительности, специфичности и общей точности модели.

Результаты. В результате дискриминантного анализа построена классификационная модель, включающая линейные комбинации физико-химических переменных. При автотестировании модель достигла следующих показателей: общая точность – 70.9%, чувствительность – 68.0%, специфичность – 74.0%. Сопоставление полученных результатов с ранее разработанной нейросетевой моделью (архитектура MLP 15-13-2, точность 79.9%, чувствительность 78.3%, специфичность 81.3%) показывает, что нейросетевой подход на 9% эффективнее дискриминантного анализа в решении задачи прогнозирования офтальмотоксичности.

Выводы. Дискриминантный анализ является работоспособным инструментом прогнозирования офтальмотоксичности, позволяющим достичь точности 70.9%. Метод прост в реализации и интерпретации, что делает его пригодным для первичного скрининга больших массивов химических соединений. Вместе с тем установлено, что нейросетевая модель, построенная на том же наборе дескрипторов, превосходит дискриминантный анализ по точности на 9%, что подтверждает перспективность применения нейросетевых методов для задач токсикологии. Полученные результаты могут служить основой для выбора оптимального алгоритма *in silico* на разных этапах доклинических исследований.

Данная работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 23022400009-9 «Разработка методологии компьютерного поиска мультитаргетных фармакологически активных соединений на основе множественного докинга и технологии сверточных нейронных сетей различной архитектуры».

**КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПРОИЗВОДНОГО
ГИДРОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ – СОЕДИНЕНИЯ
А-3 – ПРИ НАГРУЗКЕ ОБЪЕМОМ
В УСЛОВИЯХ ДОКСОРУБИЦИНОВОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРЫС**

Катаев В.В., Перфилова В.Н., Брель А.К.

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Волгоград

Актуальность. Поиск соединений с потенциальным кардиопротективным действием все больше набирает обороты. Это объясняется ростом заболеваний сердечно-сосудистой системы и увеличением количества пациентов с хронической сердечной недостаточностью [Поляков Д.С. и др. Результаты исследования ЭПОХА ХСН].

Цель исследования – изучение кардиопротективного эффекта нового производного гидроксibenзойной кислоты – соединения А-3, содержащего в своем составе нейроактивную кислоту, при увеличении преднагрузки в условиях доксорубициновой ХСН

Материалы и методы. Эксперимент проводили на крысах-самцах линии Вистар. Однократным введением доксорубицина (20 мг/кг внутривентриально) моделировали сердечную недостаточность. Исследуемое соединение А-3 в дозе 8,8 мг/кг, а также милдронат (препарат сравнения) в дозе 50 мг/кг вводили внутривентриально по следующей схеме: 5 дней до введения доксорубицина и 5 дней после. Сформированы исследуемые группы (n=10): 1 - интактные животные; 2 контрольная – доксорубицин+физ.р-р; 3 опытная - доксорубицин+А-3; 4 опытная – доксорубицин+милдронат. По окончании лечения сердечной недостаточности крыс наркотизировали (хлоралгидрат в дозе 350 мг/кг внутривентриально), интубировали с последующим подключением к аппарату ИВЛ (RWD R415 VentStar, США). Торакотомией обеспечивали доступ к сердцу, пунктировали левый желудочек. С помощью датчика на приборе Biopac systems (США) регистрировали показатели: скорость сокращения (+dP/dt max, мм рт.ст./сек) и расслабления (-dP/dt max, мм рт.ст./сек) миокарда, левожелудочковое давление (ЛЖД, мм рт.ст.). После 10 минутной стабилизации состояния внутривенно вводили 0,9% раствора NaCl, из расчета 0,3 мл на 100 г массы животного с целью моделирования увеличения преднагрузки [Мионов А.Н., 2012]. В статистическом пакете GraphPad Prism 9.5 проводили обработку данных. Статистически значимой разница считалась при значении $p < 0,05$.

Результаты. В условиях увеличения преднагрузки в интактной группе приросты скорости сокращения и расслабления миокарда, и левожелудочкового давления составили $96,3 \pm 5,1\%$, $81,3 \pm 6,7\%$ и $45,3 \pm 2,7\%$, в контрольной группе в 6,6; 5 и 4,5 раза меньше и составили 14,5%, 16,1% и 9,9% соответственно ($p < 0,05$). У животных, получавших соединение А-3 исследуемые показатели составили $37,3 \pm 4,67\%$, $34,4 \pm 3,57\%$ и $21,7 \pm 1,39\%$, что в 2,6, 2,1, 2,2 раза соответственно выше, чем у животных контрольной группы ($p < 0,05$). В группе доксорубицин+милдронат приросты скорости сокращения (+dP/dt max, %) и расслабления (-dP/dt max, %) миокарда, левожелудочкового давления (ЛЖД, %) составили $36,61 \pm 1,94\%$, $31,25 \pm 6,19\%$, $25,5 \pm 1,63\%$ относительно исходных данных, что в 2,5, 1,9 и 2,6 раза соответственно выше, чем в контрольной ($p < 0,05$).

Выводы. Исследуемое соединение А-3 оказывает кардиопротективный эффект при увеличении преднагрузки в условиях доксорубициновой сердечной недостаточности.

СВЯЗЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У БОЛЬНЫХ С РЕКУРРЕНТНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА

Катасонов А.Б., Васильева Е.Ф., Савушкина О.К.

*ФГБНУ НЦПЗ,
Москва, Россия*

Актуальность. Патогенез РДР до конца не выяснен. Повоспалительный цитокин интерлейкин-6 (IL-6), секретируемый провоспалительными моноцитами, участвуя в патофизиологических процессах, связанных с прокоагуляцией и антикоагуляцией, регулирует гемопоэз и играют важную роль в развитии тромбоза и тромботических заболеваний. Однако его роль с развитием гиперкоагуляции у пожилых больных с рекуррентными депрессивными расстройствами (РДР) изучена недостаточно.

Цель исследования – изучить ассоциативные связи IL-6 с гематологическими показателями у пожилых больных с РДР.

Материалы и методы. Опытная группа (РДР) включала 16 женщин (69 ± 10 лет). Контрольная группа содержала 44 женщин в возрасте 56 ± 15 лет. В работе использовали геманализатор URIT-5160, уровень сывороточного IL-6 определяли методом ИФА. Использовали методы непараметрической статистики ($p < 0,05$).

Результаты. В контрольной группе IL-6 коррелировал только с количеством моноцитов, (MON, $r=0,33$). Вместе с тем, при РДР наблюдались значимые положительные корреляционные связи IL-6 с уровнем лейкоцитов (WBC, $r=0,51$) и аномальных лимфоцитов, (ALY, $r=0,58$), с относительным содержанием крупных тромбоцитов (P_LCR, $r=0,59$), а также средним объемом тромбоцитов, MPV ($r=0,53$). Уровень IL-6 у больных был значительно выше, чем в контроле, т.е. $8,2(0,1:70,4)$ vs $1,4(0,8:1,9)$.

Выводы. У пожилых пациентов с РДР наблюдались признаки системного воспаления, что проявлялось в изменении лейкоцитарно-тромбоцитарной формулы и смещении ее в прокоагулянтную сторону.

**ПРОИЗВОДНОЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ
ГЛИМЕПИРИД ПРОЯВЛЯЕТ АНТИГЕНОТОКСИЧЕСКИЕ
СВОЙСТВА В ЭМБРИОНАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ КРЫС**
Качалов К.С., Соломина А.С., Родина А.В., Дурнев А.Д.
*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»
Москва*

Актуальность. Гипергликемия является одним из наиболее часто диагностируемых клинических симптомов. Индуцируемый гипергликемией окислительный стресс и связанные с ним генотоксические поражения клеток, сегодня рассматриваются как универсальная основа развития дальнейших осложнений. Исходя из этого, применяемые средства фармакотерапии гипергликемии целесообразно оценивать не только по антигипергликемической активности, но и с точки зрения антигенотоксического потенциала. Однако, для большинства антидиабетических средств подобные исследования не проводились.

Целью исследования явилась оценка способности производного сульфонилмочевины глимепирида снижать ДНК-повреждения в тканях плодов крыс, развившихся в условиях гипергликемии.

Материалы и методы. Исследование выполнено на самках крыс Wistar ($n=30$). Гипергликемию индуцировали содержанием животных на высококалорийной диете не менее 4 недель до беременности и 3 недель беременности в сочетании с внутривенными инъекциями тилоксапола в дозе 200 мг/кг с 14 дня беременности (ДБ) (Качалов

К.С. и соавт., 2024). Глимепирид (Глимепирид-Вертекс®) исследовали в дозе 4 мг/кг (терапевтическая доза) при ежедневном пероральном введении в виде суспензии 1 % водного раствора крахмала с 1 ДБ. На 21 ДБ у самок определяли уровень гликемии, после чего выводили из эксперимента, отбирали по 3 плода у каждой самки для определения уровня ДНК-повреждений в эмбриональных тканях методом «ДНК-комет» в щелочной версии.

Результаты. В результате моделирования гипергликемии у беременных самок на 21 ДБ наблюдалось умеренное повышение концентрации глюкозы в крови (медиана 7,3 ммоль/л) по сравнению с контролем (медиана 5,15 ммоль/л), при этом введение глимепирида достоверно устраняло это нарушение (медиана 5,75 ммоль/л). Показатели поврежденности ДНК плодов контрольной группы составили 2,2 % в печени, 2,1 % в мозге, 2,7 % в плаценте и 2,2 % в почках плодов. В группе животных с гипергликемией показатель «% ДНК в хвосте» был достоверно выше контрольного и составил 5,3 % в печени, 5,0 % в мозге, 6,7 % в плаценте и 5,9 % в почках. Введение глимепирида самкам с гипергликемией достоверно снижало поврежденность ДНК до 1,8 % в печени, 1,1 % в мозге и 1,5 % в почках плодов, за исключением тканей плаценты, где его антигенотоксическое действие было менее выражено и регистрировалось на уровне 4,7 %, что было ниже модельной группы, но достоверное превышало значение наблюдаемого в контрольной.

Выводы. Наряду с уже известной высокой антигипергликемической активностью глимепирида, его пероральное введение в дозе 4 мг/кг самкам крыс с 1 по 21 день беременности на фоне гипергликемии, ослабляло наблюдаемые в эмбриональных тканях плодов генотоксические поражения клеток. Таким образом, в работе впервые продемонстрирован антигенотоксический потенциал широко применяющегося антидиабетического средства глимепирида, что расширяет представление о его эффективности в борьбе с последствиями хронической гипергликемии.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России по теме №FGFG-2025-0003.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ТРИТЕРПЕНОВОГО САПОНИНА Sx1 ИЗ ПЛЮЩА КРЫМСКОГО НА ВИЧ-1

**Кирсанова М.А., Криворутченко Ю.Л., Лобач О.А.,
Андроновская И.Б.**

ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»

ОТКЗ Медицинского института имени С. И. Георгиевского

ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи»

Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского

Симферополь

Актуальность. Вирус иммунодефицита по-прежнему являются серьезной угрозой из-за проблем вакцинопрофилактики и резистентности возбудителей к противовирусным препаратам. Эти нерешенные вопросы стимулируют поиск новых веществ, обладающих противовирусной и иммуномодулирующей активностью. В отношении биологически-активных веществ природного происхождения, традиционными источниками получения антимикробных и иммуномодулирующих средств являются такие вещества как сапонины.

Ранее нами был исследован тритерпеновый сапонин таурозид Sx1 из *Hedera taurica* Carr. (Araliaceae). Было показано, что в концентрации 5 мкг/мл и менее сапонин не токсичен для клеток линий МТ-4, Jurkat-tat, U937 и лимфоцитов периферической крови человека. Таурозид Sx1 в концентрации 5 мкг/мл на 35% снижает продукцию белка р24 ВИЧ-1 в клетках Jurkat-tat и не стимулирует репродукцию вируса в меньших дозах, что свидетельствует о потенциальной безопасности введения сапонины таурозид Sx-1 ВИЧ-инфицированным лицам.

Целью настоящей работы явилось изучение цитотоксических свойств таурозид Sx1 в культуре клеток Vero, а также изучение влияния таурозид Sx1 в сочетании с противовирусным препаратом азидотимидином на цитотоксические свойства ВИЧ-1 в культуре клеток.

Материалы и методы. Тритерпеновый сапонин таурозид Sx1 с формулой 3-O-a-L рамнопиранозил (1→2)-a-L-арабинопиранозид хедерагенина был выделен из крымского плюща *Hedera taurica* Carr. (Araliaceae). Использовали вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1, с исходной инфицирующей дозой 20 ТЦД₅₀.

Изучение цитотоксического действия таурозид Sx1 в культуре клеток Vero и определение воздействия таурозид Sx1 в сочетанном действии с азидотимидином на ВИЧ-1 в культуре клеток линии МТ-4 определяли с помощью МТТ-тест.

Результаты. Для изучения цитотоксических свойств таурозида Sx1 на клетках Vero использовали концентрации от 0,024 до 50 мкг/мл. ЦТД50 таурозида Sx1 для клеток Vero находилась между концентрациями 6,25 мкг/мл (44,15% доля выживших клеток) и 3,13 мкг/мл (66,48%). Не токсичной оказалась концентрация – 0,78 мкг/мл (84,1%).

Прямого противовирусного эффекта таурозида Sx1 на клетки МТ-4 в концентрациях 0,8-0,1 мкг/мл выявлено не было. Но при исследовании сочетанного действия азидотимидина и сапонина, было показано что таурозид Sx1 увеличивает индекс защиты клеток МТ-4 от ВИЧ-1. Азидотимидин использовался в концентрациях от 0,004 до 3,2 мкг/мл. Наиболее эффективным оказалось сочетание азидотимидин в концентрациях 0,032 и 0,063 мкг/мл при добавлении таурозида Sx1 в концентрации 0,1 мкг/мл. Индекс защиты при применении только азидотимидина составлял 54% и 64% соответственно, а при добавлении сапонина увеличивался до 75% и 83%. Данные полученные в МТТ-тесте хорошо согласовывались с микроскопическим исследованием и степенью образования синцития ВИЧ-1 на культуре клеток.

Вывод. Тритерпеновый сапонин таурозид Sx1 не оказывает вирусстимулирующего действия на ВИЧ-1 и при применении вместе с противовирусным препаратом азидотимидином в концентрациях, ниже токсичных, показывает увеличение противовирусного эффекта.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГГМ-27 – НОВОГО ИНГИБИТОРА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ 2-ГО ТИПА НА МОДЕЛИ РЕАКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ НА КОНКАНАВАЛИН А Коваленко Л.П., Журиков Р.В., Григоркевич О.С., Мокров Г.В., Колик Л.Г.

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»
Москва*

Актуальность. Матриксные металлопротеиназы (ММП) относятся к семейству цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать основные компоненты белков внеклеточного матрикса, который составляет основу соединительной ткани. Металлопротеиназы, в частности ММП-2, ММП-3, ММП-7 и ММП-9, вовлечены в развитие онкологического процесса и

в настоящее время рассматриваются как фармакологические мишени при разработке средств для лечения онкологических заболеваний (Shay et al., 2015, Barabás et al. 2021), по данным Nissinen L., Kahari V.M. (2014) ММП регулируют воспаление в микроокружении опухоли. В отделе химии синтезирован новый ингибитор ММП-2 – 1-({4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (ГГМ-27), показавший противоопухолевую активность.

Цель исследования. Оценка противовоспалительной активности соединения ГГМ-27, в сравнении с вольтареном в тесте «Реакция воспаления на конканавалин А» у мышей линии СВА.

Метод исследования. Противовоспалительная активность ГГМ-27 была изучена при однократном в/б введении ГГМ-27 в дозах 0,1 мг/кг, 1 мг/кг, 10 мг/кг и 50 мг/кг в сравнении с диклофенаком (Вольтарен, NOVARTIS) в дозе 10 мг/кг в тесте «Реакция воспаления на конканавалин А (Кон А)» у мышей линии СВА. Через 1 час мышам подопытных и контрольной групп, после введения ГГМ-27 или диклофенака, субплантарно (в подушечку задней стопы) вводили Кон А (20 мкл раствора в концентрации 5 мг/мл), в контрлатеральную конечность – тот же объем физиологического раствора. Еще через 1 час мышам забивали, определяли массу лап и подсчитывали индекс реакции воспаления (Ир) по формуле: $Ир = (Роп - Рк / Рк) \times 100\%$, где Роп – масса стопы, в подушечку которой вводили Кон А; Рк – масса стопы, в подушечку которой вводили физиологический раствор.

Результаты. После введения ГГМ-27 в дозах 10 мг/кг, 50 мг/кг и диклофенака в дозе 10 мг/кг индекс реакции воспаления на Кон А составил 46,2%, 40,5% и 41,5% соответственно.

Вывод. ГГМ-27 в дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг на модели реакции воспаления на Кон А демонстрирует противовоспалительное действие.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ по теме FGFG-2025-0005.

ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДОКСОРУБИЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО «ХИМИЧЕСКОГО МОЗГА» С ПОМОЩЬЮ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ МИМЕТИКОВ НЕЙРОТРОФИНА-3

**Колик Л.Г., Алексеев И. В., Шойбонов Б.Б.,
Логвинов И.О., Антипова Т. А., Дурнев А.Д.**

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»
Москва*

Актуальность. Когнитивный дефицит, регистрируемый у 17–75% пациентов, проходящих курсы химиотерапии, как правило, сохраняется от нескольких месяцев до нескольких лет. Доксорубин (ДОКС) широко применяется в терапии злокачественных опухолей, однако вызываемая ДОКС полиорганная токсичность, включая влияние на ЦНС, значительно осложняет его применение. Поиск новых средств, снижающих нейротоксичность при сохранении противоопухолевой активности препаратов, остается актуальной задачей, для решения которой необходимо создание экспериментальной модели «химического мозга», характеризующейся неспецифическими когнитивными нарушениями, связанными со способностью запоминать новую и воспроизводить усвоенную информацию. На основе β -изгиба 4-й петли нейротрофина-3 сконструирован и синтезирован его дипептидный миметик, гексаметилендиамид бис-(*N*-моносукцинил-L-аспарагинил-L-аспарагина) (ГТС-301), проявляющий свойства полноразмерного нейротрофина (Сазонова Н.М. и соавт., 2023).

Цель исследования – оценка мнемотропного действия миметика NT-3 на валидированной модели ДОКС-индуцированного «химического мозга» у крыс.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на аутобредных белых половозрелых крысах-самцах ($n = 84$). Для валидации модели «химического мозга» доксорубин-ЛЭНС® (2 и 3 мг/кг, в/б) вводили на 1-й, 7-й, 14-й и 21-й дни исследования с последующей регистрацией физиологических, поведенческих, гистологических изменений и биохимических маркеров повреждения нейронов. Для определения эффективности ГТС-301 в дозе 5 мг/кг/день вводили перорально с 1-го по 28-й день на фоне курсового введения ДОКС (2 мг/кг, в/б) с дальнейшей оценкой функции памяти в тестах Y-лабиринт и «распознавание нового объекта».

Выводы. ДОКС *per se* ослаблял долговременную пространственную и непространственную память, повышал активность АХЭ и биохимических маркеров апоптоза в гиппокампе при отсутствии выраженных органических изменений в структурах мозга, что обосновывает выбор оптимальной дозы ДОКС для моделирования функциональных нарушений на модели «химического мозга». Миметики нейротрофина-3 можно рассматривать как перспективные соединения для доклинического изучения в

качестве веществ, способных нивелировать вызываемые противоопухолевыми препаратами нарушения ЦНС.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ (FGFG-2025–0003).

ЭЛЕКТРОННАЯ ФОРМА ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ В МЕЖДУНАРОДНОЙ И ЛОКАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Кочиев А.Б.

ООО «DM 365»

Санкт-Петербург

Актуальность. Процедура информированного согласия в клинических исследованиях традиционно ассоциировалась преимущественно с подписанием бумажного документа, однако в современной регуляторной и исследовательской практике она рассматривается как последовательный многоэтапный процесс, состоящий из предоставления информации, обсуждения условий участия, необходимых для принятия решения, документального подтверждения согласия.

Цель работы. Основываясь на данных анализа международных регуляторных подходов, современных публикаций и практики внедрения цифровых решений в клинических исследованиях, определить место электронной формы информированного согласия в современной модели проведения клинических исследований

Материалы и методы. В основу работы положен аналитический обзор международных руководств и нормативных источников, включая актуальные версии руководств международных регуляторов (FDA, EMA, HRA/MHRA, положения ICH E6(R3)), а также действующие нормы, регулирующие клинические исследования, электронный документооборот, электронную подпись и обработку персональных данных в ЕАЭС и Российской Федерации.

Результаты. Проведенный анализ показывает, что в международной практике электронная форма информированного согласия уже не рассматривается как экспериментальный инструмент. Электронный формат демонстрирует преимущества в тех случаях, когда он реализован не как цифровая копия бумажного документа, а как структурированный маршрут информирования с многоуровневой подачей материала, встроенной нави-

гацией, возможностью предварительного ознакомления и механизмом повторного согласования при изменении версии документов.

Для российской практики электронная форма информированного согласия перестает быть исключительно перспективной. Нормативное поле становится более благоприятным к использованию электронного документа в клинических исследованиях. С позиции системы менеджмента качества внедрение электронной формы информированного согласия усиливает защищенность субъекта исследования.

Выводы. Электронная форма информированного согласия может рассматриваться как прозрачный и эффективный инструмент используемый для повышения качества проведения клинических исследований.

ПРОЛОНГИРОВАННАЯ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ФОРМИРОВАНИИ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПИОИДОВ

Коньков В.И.

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Москва*

Актуальность. Опиоидная наркомания, пожалуй, начинает уступать свое место другим формам и разновидностям зависимостей современного мира. Но данная патология по-прежнему является самой разрушающей в своем действии как индивидуального характера, так и общесоциального, требующая подбора соответствующей терапии, направленной на формирование и поддержание ремиссии у контингента больных с этой формой заболевания.

Цель исследования. Определить эффективность пролонгированной нейролептической терапии в формировании ремиссии от 3 месяцев у больных с синдромом зависимости от опиоидов.

Материалы и методы. Работа выполнялась на базе Московского научно-практического центра наркологии (МНПЦН). Исследование было выполнено на 44 госпитализированных больных (24 мужчины и 20 женщин) в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст $29,6 \pm 0,15$ лет) с синдромом зависимости от опиоидов от 3 до 14 лет, которые выражали настроенность на прекращение наркотизации. 23 больных, из представленной группы пациентов, прошли двухнедельный курс лечения с использованием нейролептической и анксиолитической терапии, психотерапии. И

были выписаны с рекомендациями о поддержании трезвого образа жизни в условиях наркологического диспансера (НД) по месту жительства. Другие 21 пациент, пройдя вышеуказанный курс лечения, завершили его переходом на пролонгированную нейролептическую терапию. Они также были выписаны с рекомендациями о поддержании трезвого образа жизни в условиях НД по месту жительства.

Результаты. Результаты исследования выявили, что среди больных, которые просто прошли курс лечения, без использования пролонгированной нейролептической терапии, трезвость на протяжении трех месяцев не сохранил никто. 17 больных из этой группы за эти три месяца повторно обращались за стационарным лечением в МНПЦН. В группе же, где использовалась пролонгированная нейролептическая терапия, трезвость на протяжении трех месяцев сохранили 7 больных. Данная информация подтвердилась как со слов самих больных, так и со слов их родных. Двое больных, из этих семи, обратились повторно в МНПЦН, в связи с явлениями нейролепсии, которая была купирована, а больные с рекомендациями о необходимости ведения трезвого образа жизни были выписаны под наблюдение НД по месту жительства. Пять больных, из этих семи, находились под наблюдением врачей НД по месту их жительства, куда обратились самостоятельно после выписки из МНПЦН. Другие 9 больных вновь возобновили опиоидную наркотизацию за эти три месяца. Они нигде не наблюдались, в НД по месту жительства не обращались. С четырьмя больными этой группы контакт установить не удалось.

Выводы. Проведенное исследование выявило, что использование пролонгированной нейролептической терапии у больных синдромом зависимости от опиоидов приводит к формированию ремиссии на протяжении от трех месяцев при непосредственном наблюдении данных пациентов в амбулаторном порядке в НД по месту жительства.

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ 90-ДНЕВНОГО КУРСА
ФИТОКОМПЛЕКСА НЕФРОБЕСТ-Н НА ДИНАМИКУ
БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ФУНКЦИИ ПОЧЕК
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ**
Коробов А.А., Колпацниди Ф.Г., Кызласов П.С., Сергеев В.П.
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Москва

Актуальность. Радикальная цистэктомия (РЦ) с ортотопическим кишечным резервуаром — стандарт лечения инвазивного рака мочевого пузыря, однако сопряжена с высоким риском нарушения уродинамики и развития хронической болезни почек (ХБП) в отдаленном периоде. Поиск эффективных нефропротективных стратегий для послеоперационной реабилитации является актуальной задачей.

Цель исследования. Оценить влияние 90-дневного курса фитоконплекса НефроБест-Н на динамику биохимических маркеров функции почек у пациентов после РЦ.

Материалы и методы. В проспективном рандомизированном исследовании 60 пациентов после лапароскопической РЦ по Studer были разделены на основную ($n=30$, получали НефроБест-Н по 1 капс. 2 р/д 90 дней) и контрольную ($n=30$) группы. Уровни креатинина, мочевины, калия и натрия определяли в венозной крови на 1-е, 14-е, 30-е и 90-е послеоперационные сутки. Использовали ферментативный УФ-метод (креатинин), уреазный метод (мочевина) и ионоселективный метод (K^+ , Na^+). Статистический анализ выполнен в IBM SPSS Statistics v.26 с применением t-критерия Стьюдента; $p<0,05$ считалось значимым.

Результаты. Группы были сопоставимы по исходным данным. К 90-му дню в основной группе уровень креатинина достоверно снизился на 12% (с $77,1\pm 8,6$ до $67,8\pm 6,2$ мкмоль/л), в контрольной — лишь на 3,9% ($p<0,05$). Уровень мочевины в основной группе плавно снизился до $4,1\pm 0,9$ ммоль/л, в контрольной отмечен транзиторный подъем на 14-е сутки ($6,6\pm 1,5$ ммоль/л) с последующей стабилизацией на уровне $5,9\pm 1,2$ ммоль/л ($p<0,05$).

Выводы. Курсовой прием НефроБест-Н в течение 90 дней после РЦ ассоциирован с достоверно более выраженным улучшением показателей азотистого обмена (креатинин, мочевина) по сравнению со стандартным наблюдением, при сохранении стабильного электролитного баланса. Результаты указывают на потенциальный нефропротективный эффект комплекса, что обосновывает его включение в схемы реабилитации пациентов после цистэктомии. Необходимы дальнейшие исследования для оценки долгосрочного влияния на функцию почек.

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ СТЕРОИДИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Косенко В.А., Ганцгорн Е.В.

*ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
Ростов-на-Дону*

Актуальность. Клиническая практика курсового лечения глюкокортикоидными (ГКС) аутоиммунных заболеваний, включая язвенный колит (ЯК), нуждается в активном лабораторном контроле остеорезорбтивного побочного действия стероидов и информативных способах прогнозирования развития стероидиндуцированного остеопороза (СИО) для выбора оптимальной тактики лечения.

Целью работы явилась разработка модели индивидуального прогнозирования развития остеопороза у больных ЯК при лечении системными ГКС.

Методы исследования. Обследованы 205 больных обоего пола, в возрасте от 18 до 44 лет, со средне-тяжелым ЯК хронического рецидивирующего течения. В динамике (после первого, второго, третьего курсов ГКС) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание фактора некроза опухолей-альфа (ФНО α), катепсина К, растворимого рецептора ядерного фактора каппа В (sRANKL), а в десневой жидкости – уровень катепсина К. Каждые 6 месяцев трехкратно выполняли остеоденситометрическое исследование для выделения группы пациентов с СИО. Для построения модели использовали метод ROC-анализа с помощью программы IBM SPSS Statistics 28.

Результаты. По итогам наблюдения в течение 18 месяцев у 44 (21,5%) пациентов с ЯК был установлен диагноз СИО. При разработке модели все обследуемые пациенты с СИО после третьего курса лечения ГКС получили ранг 1, а при отсутствии развития остеопороза – 0.

Превышение концентрации ФНО α в сыворотке крови до начала терапии ГКС выше уровня 118 пг/мл повышало риск развития остеопороза после третьего курса использования стероидов у больных ЯК в 2,8 раз ($p < 0,001$) с чувствительностью 93% и специфичностью 67% ($p < 0,001$).

При увеличении концентрации sRANKL в сыворотке крови после первого курса ГКС выше 0,302 пмоль/л риск развития остеопороза после третьего курса использования стероидов возрастал в 11 раз ($p < 0,001$) с чувствительностью 73% и специфичностью 93% ($p < 0,001$).

Дифференциально-диагностической точкой разделения для концентрации катепсина К в десневой жидкости после первого курса глюкокортикоидной терапии стал уровень 2,6 пмоль/л. Превышение данной концентрации катепсина К в десневой жидкости после первого курса ГКС увеличивало риск развития СИО после третьего курса использования стероидов у больных ЯК в 6,4 раз ($p < 0,001$) (чувствительность 73% и специфичность 100% ($p < 0,001$)). Площадь под ROC кривой составила $0,831 \pm 0,081$ ($z = 4,08$ при $p < 0,001$), что свидетельствовало об отличном качестве прогностической модели.

Выводы. Таким образом, посредством разработки и апробации персонализированной прогностической системы было установлено, что исходная концентрация ФНО α в сыворотке крови, а также концентрация катепсина К в десневой жидкости и sRANKL в сыворотке крови после первого курса стероидов являются информативными лабораторными маркерами остеорезорбции при длительном приеме ГКС у больных ЯК. Высокий риск развития СИО у больных ЯК являлся обоснованием для отказа от ГКС в пользу альтернативной биологической терапии.

ВЛИЯНИЕ ОКСОВАНАДИЕВОГО ХЕЛАТА КАИ-19 НА РЯД ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА

Краснова А.И., Юшкова Т.А., Пулина Н.А.

ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава РФ

Пермь

Актуальность. Изучение безопасности новых потенциальных антидиабетических препаратов является важнейшим аспектом, учитывая последующее пожизненное применение лекарств данной группы. В рамках изучения гематотоксичности важно исследовать влияние веществ на показатели гемостаза. Это позволяет оценить, как препараты влияют на свёртывающую систему крови, и выявить механизмы нарушений. Новая потенциальная антидиабетическая субстанция КАИ-19 (бис[3-(4-хлорфенил)-1-(4-метилфенил) карбоксамидо-1,3-пропандионато]оксованадий) показала значимый эффект в нормализации показателей углеводного обмена на фоне экспериментального диабета, в связи с чем требуется расширенное изучение ее токсикологических параметров.

Цель исследования. Провести анализ влияния КАИ-19 на длительность кровотечения.

Материалы и методы. Исследование влияния КАИ-19 на длительность кровотечения проводили по методу L. Stella на 4 группах нелинейных крыс обоего пола: группе А вводили КАИ-19 в объеме 1 мл на 100 г веса крыс внутривенно в дозе 56 мг/кг (1/50 от ЛД₅₀), группе Б – в дозе 282 мг/кг (1/10 от ЛД₅₀). Препарат сравнения клопидогрел вводили группе крыс в дозе 10 мг/кг. Группа Г получала воду очищенную и служила контрольной. Оценку длительности кровотечения оценивали через 1 ч после введения исследуемых путем дозированного ранения, вытекающую кровь осушали фильтровальной бумагой через каждые 15 с. О длительности кровотечения судили по времени от момента среза до прекращения кровотечения.

Результаты. Проведенное исследование показало, что КАИ-19 достоверно увеличивал длительность кровотечения после внутривенного введения по сравнению с показателями контрольной группы животных: на 128,9 % через 1 ч после введения в дозе 56 мг/кг, и на 157,2 % – в дозе 282 мг/кг, что уступало показателям препарата сравнения – клопидогрела.

Выводы. Полученные данные о влиянии хелата КАИ-19 в дозах 1/10 и 1/50 от ЛД₅₀ на время кровотечения из хвостовой вены при однократном внутривенном введении свидетельствуют о возможном проявлении антиагрегантной активности. Однако, по сравнению с клопидогрелом, время кровотечения под влиянием металлокомплекса пролонгировалось в меньшей степени, что позволяет предположить в будущем наличие у него слабовыраженных побочных эффектов в виде кровотечений и требует дальнейшего изучения.

ИЗУЧЕНИЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МИКРОКАПСУЛ ЗЮЗНИКА

**Крепкова Л.В., Семкина О.А., Боровкова М.В.,
Кузина О.С., Бабенко А.Н.**

*ФГБНУ ВИЛАР,
Москва*

Актуальность. Поиск и разработка новых эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения заболеваний щитовидной железы, в том числе растительного происхождения, остается актуальным. Перспективным растением является зюзник европейский

(*Lycopus eugoraëus* L.) семейство Яснотковые – Lamiaceae (Labiatae), на основе которого, создана новая лекарственная форма в виде капсул для приема внутрь, содержащих микрокапсулированный экстракт травы *L. eugoraëus*. Микрокапсулирование сухих экстрактов позволяет снизить гигроскопичность, улучшить характеристики сыпучести и, следовательно, обеспечить стабильность субстанции растительного происхождения в процессе хранения.

Цель исследования. Изучить общетоксическое действие капсул с микрокапсулированным сухим экстрактом травы зюзника по 0,4 г при многократном введении кроликам.

Методы исследования. Объект исследования – капсулы с микрокапсулированным экстрактом травы зюзника европейского, обладающего тиреостатическими свойствами. Экспериментальные исследования проведены с использованием самцов кроликов породы «Советская шиншилла», которым вводили в желудок капсулы в течение 30 дней в дозах 60 и 120 мг/кг. Регистрировали интегральные показатели здоровья подопытных животных, брали пробы периферической крови для определения гематологических и биохимических показателей, проводили ЭКГ-исследование и в конце эксперимента – патогистологическое изучение внутренних органов.

Результаты. Микрокапсулированный экстракт в твердой лекарственной форме в испытанных дозах не оказывал токсического действия на основные органы и системы организма кроликов, но проявлял тиреостатические свойства, вызывая увеличение размера фолликулов щитовидной железы, заполненных эозинофильным коллоидом, с перерастянутыми стенками, кубическим и плоским эпителием. Препарат не раздражал слизистую желудочно-кишечного тракта животных, в отличие от ранее предложенных капсул, содержащих сухой экстракт зюзника в виде порошка.

Выводы. Установлено, что позитивный профиль безопасности зюзника капсул с микрокапсулированным экстрактом 0,4 г для приема внутрь, позволяет рекомендовать их для проведения клинических исследований и регистрации в качестве тиреостатического препарата с минимальным риском развития побочных эффектов у пациентов.

**ВЛИЯНИЕ НОВОГО СРЕДСТВА С
АНТИДЕПРЕССАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА АКТИВНОСТЬ
ПОЛОВОГО ПОВЕДЕНИЯ И СПЕРМОГРАММУ САМЦОВ
КРЫС С ДЕПРЕССИВНОПОДОБНЫМ СОСТОЯНИЕМ**
Кузубов А.В., Лаврова Е.Б., Багметова В.В., Бугаева Л.И.
*ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
Волгоград*

Актуальность. Фармакологами Волгоградского государственного медицинского университета разрабатывается новое антидепрессантное средство на основе производного аденина с лабораторным шифром ВМА-99-82. Поскольку многие антидепрессанты проявляют негативное влияние на репродуктивную функцию, представлялось целесообразным изучить влияние ВМА-99-82 на половое поведение и спермограмму животных с депрессивноподобным состоянием.

Цель исследования. Изучить влияние нового средства с антидепрессантным действием на активность полового поведения и спермограмму самцов крыс с депрессивноподобным состоянием.

Методы. Исследование проводилось согласно требованиям Директивы 2010/63/eu и Рекомендации ЕЭК от 14.11.2023 № 33. Эксперименты выполнены на 30 белых беспородных крысах самцах (320–360 г; 6–6,5 мес). Депрессивноподобное состояние у животных вызвали хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ) с заменой питьевой воды на 5% р-р этанола, посланенный сахарозой (5 г сахара на 100 мл р-ра) в течение 2 мес.

Были сформированы 2 контрольные группы: К интактный (не подвергались ХАИ) и К+ХАИ. После отмены ХАИ опытным животным в течение 2 нед в/ж 1 р/д вводили ВМА-99-82 и флуоксетин в дозах 10 и 20 мг/кг соответственно в 2% крахмальной слизи. Контрольные животные получали растворитель в аналогичном объеме по той же схеме. Через 1 ч после последнего введения соединений и растворителя у самцов опытных и контрольных групп оценивали активность полового поведения с использованием 30 интактных самок в стадии эструса и установки SexPov (ООО «НПК Открытая Наука», Россия). Визуальное наблюдение за парами крыс проводилось 1 ч в темноте под инфракрасным освещением при помощи инфракрасных видеокамер. Затем самцов крыс подвергали эвтаназии методом декапитации (гильотина, ООО «НПК Открытая Наука», Москва, Россия). Из эпидидимисов извлекали семенную жид-

кость для проведения спермограммы. Статистический анализ: критерий Шапиро-Вилка, U-критерий Манна-Уитни.

Результаты. У самцов крыс группы К+ХАИ выявлено увеличение латентного периода (ЛП) до первого эмоционального подхода (ЭП) к самке и времени до первой садки, уменьшение суммарного времени ЭП, количества садок, продолжительности аногенитального обнюхивания самки статистически значимое по сравнению с показателями группы К интактный. Соединение ВМА-99-82 способствовало уменьшению ЛП до первого ЭП к самке, времени до первой садки и продолжительности аногенитального обнюхивания самки, увеличению количества и суммарной длительности ЭП к самке. Флуоксетин не оказывал данного эффекта. В спермограмме крыс самцов группы К+ХАИ зарегистрировано статистически значимое по сравнению с показателями группы К интактный увеличение неподвижных и патологических форм сперматозоидов, снижение кислотной и осмотической резистентности. Соединение ВМА-99-82, но не флуоксетин, способствовало статистически значимому уменьшению выраженности этих изменений.

Выводы. Данные результаты указывают на потенциально высокую безопасность применения соединения ВМА-99-82 пациентами фертильного возраста.

СЕЛЕКТИВНЫЕ АНТАГОНИСТЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ II ТИПА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНКСИОЛИТИКИ

Лазарянц О.Э., Федоров В.Н.

*ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, ЯГПУ им. К.Д. Ушинского
Ярославль*

Актуальность. Анксиолитики являются одними из наиболее применяемых в медицинской практике лекарственных средств. Это связано с тем, что около 4% населения Земли (около 300 млн. человек) страдают клинически значимой тревогой.

Цель исследования. Поиск потенциальных анксиолитиков среди селективных ингибиторов карбоангидразы II типа.

Материалы и методы. Исследовано 13 селективных ингибитора карбоангидразы II типа – производные сульфонамидов с лабораторными шифрами В1-3, В10, В11, В12, В13, В16, В17, В18, В24, В24*, В25). В экспериментах использовали 188 мышей линии ICR (CD-1) массой 30-40 г и 142 крысы линии Wistar массой 210-350 г. Поведенческие реакции (локо-

моторную, когнитивную активность и эмоциональную реактивность) исследовали на моделях «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Подвешивание за хвост» (Миронов А.Н., 2012). Соединения вводили внутрибрюшинно за 30 минут до опыта в дозе 10 мг/кг.

Результаты. У мышей в «Открытом поле» вещества В1-В3 достоверно снизили локомоторную активность. Кроме этого В1, В10, В18 и В24 повышали исследовательскую активность. Данные по тесту «Открытое поле» на мышках показывают, что В1, В2 и В3 обладают угнетающим действием, что отражалось на снижении локомоторной активности. Наиболее выражено это проявлялось у В2, которое достоверно снижало и исследовательскую активность. В25 на мышках повышал горизонтальную активность. У крыс в тесте «Открытое поле» наблюдалось повышение локомоторной активности В24, что можно трактовать, как одно из проявлений анксиолитической активности. Тем более В24 повышает не только горизонтальную, но и вертикальную активность. Исследовательская активность является отражением когнитивных функций животных и усиливается при введении В1 и В24. В методике «Приподнятый крестообразный лабиринт» введение В24 и в25 мышам и крысам увеличило продолжительность пребывания в открытых рукавах. Также у крыс увеличилось продолжительность пребывания в открытых рукавах и при введении В1. У мышей наиболее активным соединением с анксиолитической активностью оказалось В24, которое повышало значимость всех исследованных показателей. Также анксиолитической активностью обладал В10. В тесте «Подвешивание за хвост», проведенном на мышках, выявлено, что В13 достоверно повышает время начала иммобилизации, а вещества В24 и 25 повышают время активности животных. В то время В18 снижает время активности на 30%.

Выводы. 1) Соединения В24 и В25 в экспериментах и на крысах, и на мышках обладают анксиолитической и антидепрессивной активностью, а также повышают когнитивные функции животных. 2) Потенциально анксиолитическим действием обладает соединение В10.

ГИБРИДНЫЙ МЕТОД РАСЧЁТА $\log D$ ПРИ $pH 7,4$ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Латышко О.В., Галкин А.А.

*ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России
Киров*

Актуальность. На доклиническом этапе разработки лекарственных средств критически важна оценка фармакокинетических свойств, включая проницаемость через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Логарифм коэффициента распределения при pH 7.4 ($\log D$) является ключевым параметром для такого прогноза. В условиях ограниченного доступа к коммерческим программным решениям и отсутствия надёжного инструмента с открытым исходным кодом возникает необходимость в химически обоснованном, интерпретируемом и легко воспроизводимом методе расчёта $\log D$.

Цель исследования. Разработать гибридный вычислительный подход для автоматизированного расчёта $\log D$ при pH 7.4 по SMILES-представлению, применимый на ранних доклинических этапах для рационального отбора перспективных кандидатов.

Материалы и методы. В исследовании использовался набор из 160 лекарственных соединений различных фармакологических групп. Метод реализован на Python с использованием RDKit: расчёт $\log P$ (MolLogP), идентификация функциональных групп по SMARTS-паттернам, применение эмпирических поправок. Для амфотерных молекул применяется упрощённый расчёт по уравнению Хендерсона–Хассельбаха с усреднёнными значениями pK_a кислотной и основной групп (4.5 и 9.5).

Результаты. Метод обеспечивает химическую правдоподобность: $\log D < \log P$ для ионизируемых соединений ($\Delta = 1.5\text{--}3.5$), корректно отражает полярность антибиотиков ($\log D$ до -4.8) и липофильность нейтральных соединений ($\log D$ до 5.7).

Выводы. Представленный гибридный подход — сочетание автоматического расчёта с целенаправленной коррекцией ключевых соединений — представляет собой прозрачный и воспроизводимый инструмент, пригодный для дальнейшего использования в QSAR-анализе и оценке ADME-свойств.

**ЭФФЕКТЫ VR РЕЛАКСАЦИИ КАК АДЪЮВАНТНОЙ
ТЕРАПИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ТРАНСДИАГНОСТИЧЕСКИХ
АФФЕКТИВНЫХ ФЕНОМЕНОВ У БОЛЬНЫХ
С АУТОХТОННЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ
РАССТРОЙСТВАМИ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
Лутова Н.Б., Макаревич О.В., Бахматова А.И.,
Ченский И.С.**

*ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России
Санкт-Петербург*

Актуальность. На настоящий момент существует дефицит отечественных исследований, оценивающих влияние релаксационных VR-программ на трансдиагностические аффективные симптомы (тревогу, гипотимию, ангедонию, раздражительность и импульсивность) у больных с тяжелыми психическими расстройствами.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности использования VR релаксации на аппаратно-программном комплексе Flow в качестве дополнительного метода лечения трансдиагностических аффективных симптомов (тревоги, депрессии, ангедонии, агрессивности, импульсивности) у больных с тяжелыми психическими расстройствами (F2, F3; МКБ-10).

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование 2-х групп пациентов, выявивших ≥ 11 баллов по шкале HADS на скрининге. Исследовательская группа (ИГ) получала стандартную медикаментозную терапию согласно КР + 6 сеансов релаксации с использованием аппаратно-программного комплекса Flow в течение 3 недель. Группа контроля (КГ) получала стандартную терапию согласно КР. Оценка состояния пациентов в обеих группах проводилась на момент включения в исследование и по его завершению. Применялись психометрические шкалы и опросники: госпитальной тревоги и депрессии (HADS), депрессии (MADRS), импульсивности (BIS-11), физической ангедонии (СОФА), симптоматический опросник (SCL-K-9). Использовался пакет статистических программ Jamovіe (анализы по Шапиро-Уилку; Манну-Уитни, Краскелу-Уоллису). Сравнение проводилось по суммарным результирующим показателям опросников и их динамике (Delta). Достоверными считались результаты при $p < 0,05$, в этом случае рассчитывались размеры эффектов [SE] РБК.

Результаты. В исследование было включено 54 человека: Диагнозы относительно МКБ-10: F2 – у 25 человек (43,3%), F3 у 29 человек (53,7%). При включении в исследование достоверных различий по шкалам не было. При сравнении суммарных баллов шкал и опросников пациентов ИГ и КГ на момент окончания исследования достоверные различия были получены только по выраженности физических симптомов тревоги ВАІ – в КГ они были значимо выше, чем в ИГ [12,3 (10,2) vs 8 (12,5) соответственно; U Манн-Уитни 173, p 0.03, РБК 0.36]. Тенденция к достоверности выявлялась в уровнях тревоги по шкале HADS и импульсивности по шкале BIS в КГ в сравнении с ИГ [9,9 (2,4) vs 8 (3,4), U Манн-Уитни 198, p 0.087, РБК 0.31; 74 (14,5) vs 67,8 (13), U Манн-Уитни 191,

р 0.094, РБК 0.29]. При сравнении динамики аффективных симптомов (Delta) – в ИГ наблюдалось их более выраженное снижение в сравнении с КГ по: физическим компонентам тревоги BAI [15,7 (11,2) vs 5,19(6,01); U Манн-Уитни 111, $p < 0.033$, РБК 0.61]; HADS Тревога [5,1 (4,35) vs 2,7 (3,05), U Манн-Уитни 178, $p 0.047$, РБК 0.34]; и депрессии MADRS [8,29 (9,44) vs 1,61 (5,19), U Манн-Уитни 131, $p 0.003$, РБК 0.510].

Выводы. Курсовое использование VR релаксации в качестве адъювантной терапии повышает эффективность лечения ряда трансдиагностических аффективных феноменов (тревоги – её аффективного и физического компонентов и депрессии) у больных с аутохтонными расстройствами.

СТРАТЕГИЯ ПРОАКТИВНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ: СИСТЕМНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА, ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

**Львов В.А., Ризванов Я.Л., Парфенов С.А, Седов А.В.,
Сапожников К.В.**

*ООО «Межрегиональное бюро судебных экспертиз»
Санкт-Петербург*

Актуальность. Регматогенная отслойка сетчатки (РОС) –тяжелое ургентное состояние, ведущее к необратимой потере зрения и создающее растущее медико-социальное и экономическое бремя. Рост заболеваемости, связанный со старением населения и миопией, усугубляется фрагментарной и реактивной моделью профилактики, что ведет к поздней диагностике и высоким затратам.

Цель исследования. Разработка концепции проактивной системы профилактики РОС, интегрирующей стратификацию индивидуального риска, оценку медико-экономической эффективности и использование цифровых технологий.

Материалы и методы. На основе систематического обзора литературы, эпидемиологического моделирования и анализа технологических решений сформирована модель перехода к проактивной профилактике.

Результаты. Ключевая проблема – разрозненность данных о факторах риска РОС и отсутствие системного подхода. Внедрение системы

стратификации по типу «светофор» (низкий, умеренный, высокий риск) позволит автоматизировать тактику наблюдения и маршрутизации пациентов. Совокупный годовой экономический ущерб от РОС в РФ составляет около 2.26 млрд руб., при этом инвестиции в профилактику обладают высоким потенциалом окупаемости. Технологии ИИ (с эффективностью >98%) позволяют автоматически выявлять ключевые предикторы РОС на периферии сетчатки, однако требуют разработки специализированных валидированных решений.

Заключение. Для перехода к эффективной профилактике необходима интеграция трёх компонентов: 1) Клинико-методологического – внедрение системы стратификации совокупного риска по принципу «светофора» с последующей маршрутизацией; 2) Экономико-организационного – использование медико-экономического моделирования для финансирования скрининга; 3) Технологического – разработка отечественных ИИ-решений для скрининга периферической патологии. В долгосрочной перспективе снижение риска РОС может быть связано с развитием превентивных стратегий, включая изучение потенциала генной терапии. Реализация модели позволит перейти от дорогостоящего лечения к управлению рисками, снизив нагрузку на систему здравоохранения.

Выводы. 1. Существующая фрагментарная и реактивная модель профилактики РОС неэффективна, приводя к высоким затратам. Ключевая проблема – отсутствие системы для комплексной оценки и применения знаний о факторах риска. 2. Основа новой стратегии – интеграция количественной стратификации риска (по типу «светофор» с последующей маршрутизацией), цифровых технологий (специализированный ИИ для скрининга периферии) и медико-экономического обоснования для финансирования скрининговых программ. 3. Инвестиции в проактивную профилактику экономически целесообразны и требуют междисциплинарного взаимодействия для создания единой системы управления рисками РОС. Перспективным направлением для дальнейшего снижения риска является исследование возможностей генной терапии.

МЕТОДОЛОГИЯ ОЦЕНКИ РИСКА ВЕРТИКАЛЬНОЙ (ГЕНЕРАТИВНОЙ) ПЕРЕДАЧИ В ЖЕНСКИЕ ПОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Маликова А.Д., Жанатаев А.К., Есмагамбетов И.Б.,
Дурнев А.Д.**

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»,
ФГБНУ «НИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи»
Москва*

Актуальность. Оценка риска вертикальной (генеративной) передачи определена важной частью изучения безопасности генотерапевтических лекарственных препаратов. Выявление способности к вертикальной передаче ограничивает их применение у лиц с репродуктивным потенциалом. Несмотря на строгие нормативные требования сегодня не существует научно-обоснованной регламентированной методологии оценки такого риска. Проблема особо актуальна для женских половых клеток ввиду практического отсутствия методических разработок в этом направлении.

Целью исследования явилась апробация разработанной нами методологии для оценки риска вертикальной передачи генетических конструкций в половые клетки самок мышей.

Материалы и методы. В исследовании использовали аденоассоциированный вирусный вектор химерного серотипа РНР.еВ. Векторные частицы в дозе 5×10^{10} векторных геномов/мышь вводили самкам аутбредных мышей CD-1 внутривенно. Содержание векторной ДНК в ооцитах, яичниках и клетках головного мозга оценивали на 1, 3, 7, 14, 30 и 90 сутки после введения вектора. Методология анализа ооцитов включала гормональную суперовуляцию экспонированных вектором мышей, выделение ооцитов, их очистку от соматических клеток и количественную ПЦР.

Результаты. Проведение гормональной суперовуляции в два раза увеличивало выход овулировавших ооцитов ($20,1 \pm 6,4$ на мышь) и, соответственно, доступного для анализа материала. Использование оригинальной методики сепарации в 70% растворе Percoll позволило полностью очистить ооциты от соматических клеток и свободных векторных частиц, снижая таким образом риск получения ложноположительного результата. Эффективность методического подхода подтверждена в серии из 4 экспериментов на 119 ооцитах. Ввиду ограниченного количества материала использовали метод прямой ПЦР непосредственно на лизированных ооцитах, позволяющий анализировать весь пул выделенных клеток без потерь, что повышает точность и чувствительность детекции. Эффективность амплификации при этом составила $>98\%$ и $>90\%$, соответственно для генов митохондриальной и ядерной ДНК. В яичниках и головном мозге векторная последовательность выявля-

на на 1 и 3 сутки у всех экспонированных животных, на 7 сутки – у 5 из 6. Персистенция вектора в обеих тканях наблюдалась вплоть до 3 месяцев после введения. Ни у одного из животных векторная ДНК в ооцитах не обнаруживалась.

Выводы. Таким образом, апробирована методология оценки риска вертикальной передачи генетических конструкций в половые клетки самок мышей. Методология демонстрирует высокую чувствительность, точность, относительно низкую трудоемкость и при соответствующей адаптации может быть применена в исследованиях на других видах млекопитающих.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России по теме №FGFG-2025-0003.

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТРОПНЫХ СВОЙСТВ РАСТВОРА МИРТА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ МЫШАМ

Малыгина В.Ю., Мясникова О.Н., Сатаева Т.П.

*Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»
Симферополь*

Актуальность. Выбор селезёнки в качестве экспериментальной модели для оценки эффективности иммуномодулирующего воздействия обоснован тем, что она принимает участие практически во всех иммунных и гемопозитических процессах, являясь центром антигензависимой пролиферации и дифференцировки компонентов как клеточного, так и гуморального иммунного ответа, его активации, а также продукции и секреции специфических иммуноглобулинов. Тестирование *in vivo* позволяет выявить механизмы действия лекарственных средств при экспериментальных патологиях животных, определить первичный диапазон доз, дополнительные и/или побочные эффекты и др. (Гомзикова М.О., 2021). Селезёнка крыс способна реагировать на введение иммуномодуляторов выраженными морфологическими изменениями, что, как правило, сопровождается гиперплазией В-зависимых зон (Бобрышева И.В., 2013). Современная медицина относит мирт к лекарственным растениям. Водное извлечение мирта обыкновенного обладает антимикробной активностью против штаммов *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* (Маслова В.Д., 2025).

Цель исследования. Исследовать влияние перорального введения водного извлечения мирта обыкновенного на гистологические изменения селезенки мышей.

Материалы и методы. В эксперименте использовали 18 самцов мышей линии BALB/c без внешних патологических признаков, весом 16–18 г и возрастом 4–6 недель. Животных разделили на следующие группы и подгруппы: 1. контрольная группа животных, получавшая перорально 50 мкл физраствора на протяжении 3 дней, выведена из эксперимента на 11-й день ($n = 6$). 2. экспериментальная группа – животные, получавшие перорально раствор мирта (разведение 1:2) на протяжении 3 дней: выведены из эксперимента на 4-й день ($n=6$) или 11-й день эксперимента ($n = 6$). Ткань селезенки фиксировали, обрабатывали и готовили срезы согласно общепринятым гистологическим методикам (Волкова О. В., 1982). Срезы окрашивали гематоксилином и эозином для проведения качественной оценки морфологических преобразований. На срезах определяли площади лимфоидных узелков, мантийной и маргинальной зоны. Измерения производили при увеличении $\times 200$. Водное извлечение мирта обыкновенного было любезно предоставлено Баковой Н.Н. (Ордена Трудового Красного Знамени Никитский ботанический сад – Национальный научный центр РАН)

Результаты. Установлено, что пероральное введение раствора мирта статистически значимо увеличивало площади мантийной и маргинальной зон селезенки мышей экспериментальной группы в обоих наблюдаемых сроках почти в 2 раза.

Выводы. Пероральное введение раствора мирта мышам положительно влияет на функциональную активность селезенки, что выражается в увеличении доли белой пульпы селезенки за счёт увеличения размеров лимфоидных узелков.

ПОИСК СОЕДИНЕНИЙ С НЕЙРОПСИХОТРОПНЫМИ СВОЙСТВАМИ В РЯДУ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРОКСИ- И МЕТОКСИФЕНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-4(3Н)-ОНА

Манвелян М.М., Манвелян Э.А., Батурин В.А.

ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России,

ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Ставрополь

Актуальность поиска обусловлена необходимостью создания новых лекарственных средств, обладающих несколькими видами положительного действия, что будет способствовать проведению более рациональной и экономичной фармакотерапии пациентов, в том числе больных пожилого и старческого возраста, страдающих несколькими заболеваниями. Изучение производных хиназолинона как соединений с полифармакологической активностью может способствовать повышению эффективности лекарственного лечения больных с неврологическими и психическими заболеваниями, позволит уменьшить количество назначаемых препаратов, частоту и выраженность их побочных эффектов.

Цель исследования. Изучение нейропсихотропной активности 2-замещенных гидрокси- и метоксифенильных производных хиназолин-4(3H)-она.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на белых крысах самцах и самках. Оценивали активность: обезболивающую на моделях ноцицептивных реакций (химические, механические раздражители); противопаркинсоническую – в тесте галоперидоловой катаlepsии; антигипоксантажную – при нормобарической гипоксии с гиперкапнией; гипногенную / психостимулирующую в условиях теста «бокового положения»; анксиолитическое – в тестах оценки эмоциональной реактивности. Изученные вещества (5 соединений; представлены кафедрой органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института и НИИ ФОХ ЮФУ) в дозах 0,1 и 0,2 от молекулярной массы в мг/кг вводили интраперитонеально.

Результаты. Согласно данным исследования, 2-замещенные гидрокси- и метоксифенильные производные хиназолин-4(3H)-она проявляли обезболивающее действие, отчетливее соединения под лабораторными шифрами 1, 2, 3,4. Соединения 2, 3, 4, 5 оказывали антигипоксантажное влияние. Соединение 5 существенно ограничивало выраженность катаlepsии, также проявляло умеренное антифобическое действие. Соединения 1, 2, 4, 5 оказывали психостимулирующее влияние. Отмечено было ослабление уровня эмоциональной реактивности под влиянием тестируемых веществ.

Выводы. 2-замещенные гидрокси- и метоксифенильные производные хиназолин-4(3H)-она перспективны для последующей разработки кандидатов в новые лекарственные препараты с анальгезирующей, антигипоксантажной, противопаркинсонической, психотропной активностью.

ПСИХИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ВЫЗВАННЫЕ СЕМАГЛУТИДОМ, ЛИРАГЛУТИДОМ И ТИРЗЕПАТИДОМ

Мелёхин А.И.

*Частная психотерапевтическая практика
Москва*

Вопросы нейропсихиатрической (психологической) безопасности стали предметом пристального внимания только последние несколько лет, учитывая, что многие одобренные препараты для борьбы с ожирением являются средствами для подавления аппетита центрального действия. Лечение GLP-1RAs может быть полезным для лечения депрессивных расстройств. Некоторые исследования показали, что введение GLP-1RAs может непосредственно оказывать антидепрессивное действие, но только в экспериментах на животных. Хотя семаглутид и лираглутид демонстрируют антидепрессивный и анксиолитический эффекты на животных моделях, в повседневной клинической практике при приеме данных препаратов у пациентов с коморбидными психическими расстройствами, которые не учитываются при назначении препаратов, мы наблюдаем: обострение тревожности, ощущение отсутствия сил, мысли о потере контроля, чувство ненужности, рост раздражительности, снижение удовольствия от жизни. Пациенты отмечают, что забывают поесть, изменился вкус еды. Прием данных препаратов сопровождается ростом негативизма, пессимизма, появлением суицидальных мыслей. Количество зарегистрированных случаев попыток самоубийства и завершенных суицидов на фоне приема семаглутида, лираглутида, тирзепатида увеличивается.

Сравнение трех препаратов выявило большее количество негативных эффектов с летальным исходом, связанных с лираглутидом (у 8 пациентов был летальный исход из 147 случаев ICSR), по сравнению с семаглутидом (один смертельный исход из 210 случаев ICSR) и ни одного – с тирзепатидом (из 15 случаев ICSR). Смертельные исходы были в основном результатом заверченного самоубийства и чаще встречались у мужчин в возрастной группе от 18 до 64 лет. Половина зарегистрированных случаев суицида произошла при приеме семаглутида, за которым последовал лираглутид, в то время как при приеме тирзепатида произошло только четыре случая. Следует отметить, что в данных случаях у пациентов наблюдались коморбидные психические расстройства, которые не учитывались при назначении класса препаратов GLP-1RAs.

Наши **результаты** в сочетании с данными исследований SURMOUNT позволяют предположить, что комплексные преимущества тирзепатида в отношении метаболического и психологического здоровья делают его безопасным и эффективным средством для пациентов с выраженным ожирением, в том числе с синдромом ночной еды. Оговорюсь, что чаще всего пациенты применяют данные препараты как форму корректирующего (очистительного) поведения, например: «сбросить 2–3 кг», «сбросить лишний жир», «привести себя в форму», «подсушиться», «меньше есть», «быть идеальной для партнера, иначе он бросит, отвергнет, найдет другую». Часто данные препараты самостоятельно назначаются пациентами не по показаниям. Например, у нашей пациентки был ИМТ=25 до начала лечения, но не было сопутствующих соматических заболеваний, связанных с весом.

ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВОГО КАРДИОТРОПНОГО СОЕДИНЕНИЯ АЛМ-802S ПРИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

**Мирошкина И.А., Алексеев И.В., Алексеева С.В.,
Сорокина А.В., Колик Л.Г., Крыжановский С.А.**
*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»
Москва*

Актуальность. В результате поиска в ряду оригинальных линейных алкоксофенилазаланканов было отобрано лидерное соединение – сукцинат N1-(2,3,4-триметоксибензил)-N2-{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина (АЛМ-802S), обладающее антиишемической и антиаритмической активностью, сопровождающейся в диапазоне эффективных доз анксиолитическим и анальгетическим действием, что указывает на его влияние на сердечно-сосудистую и центральную нервную системы. Оценка острой токсичности — обязательный компонент доклинических исследований новых лекарственных соединений; на начальных этапах исследований предпочтительны парентеральные способы их введения.

Цель исследования. Изучение острой токсичности нового кардиотропного соединения АЛМ-802S у мышей и крыс при внутрибрюшинном введении.

Материалы и методы. АЛМ-802S в виде субстанции (t пл. 138,5-139,60С), растворенной в воде для инъекций, вводили однократно внутрибрюшинно мышам (n=80, 18–20 г) в дозах 100, 125 и 150 мг/кг, крысам (n=100, 180–200 г) в дозах 100, 115, 125, 140 и 150 мг/кг, в максимально возможных объемах и концентрациях. Контрольные животные получили эквивалентный объём воды для инъекций. Фиксировали сроки развития интоксикации животных с описанием клинической картины, регистрировали динамику массы тела, потребления корма и воды. На 15-е сутки после начала эксперимента проводили эвтаназию и патологоанатомическое вскрытие выживших животных.

Результаты. В ходе исследования отмечалось снижение двигательной активности через 1 – 2 минуты после введения АЛМ-802S у мышей, через 5-10 минут у крыс. Далее у мышей появлялись признаки нейротоксического действия (тремор, тонико-клонические судороги, рефлекс Штрауба), при этом у крыс проявление нейротоксического действия было минимальным. Гибель части животных обоих видов наступала в течение 1-х суток эксперимента, были определены среднесмертельные дозы. В опытах на мышах LD50 у самок составила 118 (105 – 133) мг/кг, у самцов – 87 (60 – 118) мг/кг. В опытах на крысах у самок LD50 составила 146 (125 – 171) мг/кг, у самцов – 136 (116 – 154) мг/кг. На протяжении 14 суток наблюдали улучшение состояния и внешнего вида выживших животных. При патологоанатомическом исследовании павших мышей и крыс было выявлено расстройство кровообращения: выраженная инъекция сосудов кожи, подкожной клетчатки, яремных, подключичных и легочных вен, сосудов органов грудной, брюшной и тазовой полостей, а также полости черепа. У экспериментальных животных, выживших и выведенных из эксперимента спустя 14 суток после введения АЛМ 802S, морфологическая картина внутренних органов не отличалась от таковой, наблюдаемой в контрольных группах.

Выводы. Исходя из полученных данных, соединение АЛМ-802S при внутрибрюшинном введении может быть отнесено к 4 классу токсичности – «малотоксичное вещество» по классификации Сидорова К.К. (1973 г.).

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Номер темы государственного задания FGFG-2025-0011.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТОВОИШЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОТИВ И ОКСИФТЕМ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ВОЗДУШНОЙ ЭМБОЛИИ

Михайлов Е.С., Дьяченко И.А., Пушкин С.Ю.

*Филиал ГНЦ ИБХ РАН,
ООО «Эмульсии медицинские»
Пуццино*

Актуальность. Ишемический инсульт – одно из наиболее распространенных цереброваскулярных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от ишемического инсульта умирает более миллиона человек. Поэтому поиск нейропротекторных средств для терапии ишемического инсульта является важной задачей.

Целью исследования являлось изучение противоишемической активности водно-солевого раствора полксамера 188 (Миотив) и перфторорганической эмульсии с полксамером 188 (Оксифтем) в острой фазе ишемического инсульта, вызванного внутрисосудистой церебральной воздушной эмболией.

Материалы и методы. Для исследования использовали самцов крыс Sprague Dawley возрастом 10-12 недель и массой от 270 до 310 г. Все животные были подвергнуты катетеризации правой внутренней сонной артерии. Спустя сутки после катетеризации у животных при помощи церебральной артериальной воздушной эмболии была смоделирована ишемия головного мозга. Через 1 час после ишемии крысам внутривенно вводили тестируемые вещества Миотив (300 мг/кг) и Оксифтем (300 мг/кг), а также препарат сравнения Церебролизин (500 мг/кг). Объем введения составлял 10 мл/кг. Животные контрольной группы без терапии получали физиологический раствор тем же способом и в том же объеме. Через 3 и 24 ч после ишемии у животных изучали физиологические параметры и проводили функциональные тесты. Манипуляции с животными осуществлялись в соответствии с рекомендациями, установленными Директивой Европейского Совета 2010/63/EU.

Результаты. Моделирование ишемии привело к ухудшению физиологических и функциональных параметров: снижению температуры тела, угнетению сердечно-сосудистой и дыхательной систем, нарушению координации, двигательной активности и мышечной силы. Применение Миотива, Оксифтема, а также Церебролизина способствовало улучшению этих нарушений.

Уже через 3 ч после ишемии тестируемые вещества Миотив и Оксифтем, а также препарат сравнения Церебролизин предотвратили сбой в работе сердца, значительно улучшили координацию и мышечную силу по сравнению с животными без терапии. Через 24 ч после ишемии большинство параметров у животных, получавших терапию, нормализовалось.

Выводы. Полученные результаты демонстрируют, что тестируемые вещества Миотив и Оксифтем по степени физиологических и функциональных улучшений сопоставимы с препаратом сравнения Церебролизин – рекомендованным средством для терапии ишемического инсульта и иных повреждений головного мозга. Это указывает на значительную нейропротективную активность данных веществ при остром нарушении мозгового кровообращения.

СОВМЕСТНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОБЩЕЙ ВИЖИВАЕМОСТИ ПРИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ НМРЛ: РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ И ГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Мишина А.Е., Жуденков К.В., Песков К.В.

ООО «СимургФарм»,

*Институт вычислительной математики им. Марчука РАН
Москва*

Актуальность. Создание новых противоопухолевых препаратов остается сложной задачей с низкой вероятностью достижения успеха в клинических исследованиях в настоящее время (IQVIA 2025). Для повышения успешности на поздних фазах разработки критически важны подходы, позволяющие оценить профиль эффективности терапии на более ранних этапах.

Одним из таких подходов является совместное моделирование. Создание адекватной совместной модели, связывающей динамику рутинно измеряемых биомаркеров с отдаленными клиническими исходами, позволяет оценить прогностическую силу отдельных биомаркеров или их комбинаций, а также строить прогнозы для различных целевых сценариев.

Цель исследования. Основная задача данной работы – разработка и диагностика такой модели на примере немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Материалы и методы. Построение совместной модели осуществлялось на данных 381 субъекта с распространенным НМРЛ на терапии Эр-

лотинибом (NCT00364351). Для оптимизации параметров моделей было использовано ПО MonolixSuite2023. Анализ и обработка данных были реализованы в программной среде R 4.2.3.

Результаты. С помощью пошагового отбора на основе моделей Кокса и критерия Акаике был определен базовый набор прогностических биомаркеров: размер опухоли (по критериям RECIST 1.1, сумма наибольших диаметров целевых очагов, SLD), количество нейтрофилов (NEUT), лейкоцитов (WBC), соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), щелочная фосфатаза (ALP) и лактатдегидрогеназа (LDH). Далее для каждого биомаркера была построена своя регрессионная нелинейная модель со смешанными эффектами. Оптимальной моделью для анализа SLD оказалась TGI модель (Claret L., 2013), а для остальных биомаркеров в качестве оптимальных были подобраны гиперболические модели. Далее эти модели были протестированы в составе унивариатных совместных моделей. Наибольшую прогностическую эффективность на 12-м месяце показали модели с гематологическими показателями – NEUT (ROC AUC = 0.89, BS (оценка Браера) = 0.15), WBC (0.87 и 0.16) и NLR (0.89 и 0.14). Модель с SLD была менее эффективной (0.82, 0.17), а модели с ALP или LDH имели самую низкую дискриминационную способность (ROC AUC 0.74 и 0.75, BS 0.2 для обеих).

Выводы. Таким образом, при построении финальной мультивариатной модели в качестве базовой была выбрана модель NLR, к которой добавлялись предикторы SLD, ALP и LDH в различных комбинациях. Значимое улучшение дало только включение SLD (NLR+SLD: ROC AUC = 0.93, BS = 0.12). Более сложные мультивариатные модели не повысили дискриминационную способность. Необходимо отметить, что дискриминационные характеристики совместных моделей были проанализированы на основе тренировочных данных. Но более важным критерием для выбора финальной модели является оценка эффективности предсказаний на независимых данных. В рамках дальнейшей работы планируется проведение внешней валидации для подбора совместной модели с наилучшей предсказательной способностью и использование этой модели для построения предсказаний различных сценариев.

**БИОСТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В РАБОТЕ
МЕДИЦИНСКОГО ПИСАТЕЛЯ**
**Мокрова Е.Д., Мокров Г.В., Луговинова А.Г.,
Забродина В.В., Шредер О.В.**

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»,
ООО «СОЛЮР Фармасьютикал Групп»,
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
Москва*

Актуальность. В настоящее время статистический раздел является обязательным стандартом научной публикации или отчета о клиническом исследовании. Однако качество представления и интерпретации статистических данных в биомедицинской литературе зачастую остается недостаточным. Проблема систематизации принципов корректного планирования, анализа и ясного представления статистических доказательств остается открытой.

Цель исследования. Целью данной работы является систематизация методологических подходов, способствующих повышению достоверности публикуемых результатов и, как следствие, оптимизации работы медицинских писателей.

Материалы и методы. При составлении публикаций и отчетов о клинических исследованиях соблюдаются регуляторные требования и рекомендации по биостатистике, из чего следует, необходимость для медицинского писателя обладать опытом анализа статистических таблиц, графиков и других предметов представления данных.

Результаты. В данной работе представлены рекомендации по работе медицинского писателя со сводками данных, анализу данных по описательной статистике и сводных показателей, представлению оценок параметров с доверительными интервалами и результатов проверки гипотез с r -значениями, включая проблему множественных сравнений.

Описаны варианты представления критических различий между клинической и статистической значимостью, а также необходимость ясного, убедительного и адекватного представления статистических доказательств для обеспечения достоверности научных выводов в медицине и, в конечном счете, для принятия обоснованных клинических решений.

Выводы. Таким образом, в работе представлены методологические подходы по описанию и анализу биостатистических результатов исследований при написании публикаций и отчетов медицинским писателем.

ВЫЗОВЫ И ТОЧКИ РОСТА СОЗДАНИЯ ПРОГРАММНЫХ ПРИЛОЖЕНИЙ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ ДЛЯ ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИИ И ТРЕВОГИ

Москвитина У.С., Сорокин М.Ю.

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

*ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России
Белгород, Санкт-Петербург*

Актуальность. В условиях прогнозируемого ВОЗ доминирования психических расстройств в структуре глобального бремени болезней к 2030 году (Virtual reality Springer Nature, 2026) и нарастающего дефицита доступной психиатрической помощи (IPSOS, 2025) технологии виртуальной реальности (VR) становятся критически важным инструментом. Их потенциал подтверждается высокой скоростью и эффективностью в редукции симптомов, превосходящей традиционные методы (Freeman D., OxfordVR, 2021), а также выраженной готовностью к применению среди пациентов (94.7%) и специалистов (80%) (Москвитина У.С. и соавт., 2024). Большинство рыночных решений носят релаксационный, а не терапевтический характер, что актуализирует задачу создания клинически валидированных VR-приложений с управляемым эффектом.

Цель исследования. Выявить и описать содержание ключевых практических вызовов, с которыми приходится сталкиваться разработчикам программного обеспечения, ученым и врачам психиатрам. Представить некоторые точки роста и изменений, разработки клинически эффективного и безопасного программного обеспечения VR для терапии депрессии и тревоги.

Материалы и методы. В основу анализа лег опыт создания авторской программы для ЭВМ «Психофизиологическая коррекция психологического состояния с использованием технологий виртуальной реальности» Свидетельство о государственной регистрации № 2022680620 от 03.11.20200 года («Приоритет 2030»).

Результаты. В процессе работы над нашей программой идентифицировали 6 групп вызовов: организационно-методические, юридические, этические, технологические, медицинские, экономические. Организационно-методические: отсутствие протоколов, алгоритмов или методических рекомендаций, которые позволяли бы врачу систематизировать терапевтический процесс, сформировать техническое задание для IT

специалиста, переводящее решение клинических задач в конкретные функциональные и сценарные требования. Юридические: регуляторный цикл создания продуктов ВР для психической сферы, этапы и механизмы перевода программного обеспечения в медицинское изделие. Этические: границы безопасности применения ВР в психиатрии и критерии оценки «двойного эффекта» с позиций биоэтики. Технологические: доступность средств и программных продуктов, библиотек ВР содержимого, специалистов разработчиков. Медицинские: концептуализация понятия терапевтическая виртуальная реальность, ее критерии, доказательная эффективность. Экономические: недостаток данных рынка, неясный уровень его готовности и сложности с обеспечением устойчивого финансирования полного цикла разработки.

Выводы. Создание безопасного и эффективного ВР-медицины для терапии тревоги и депрессии требует фундаментальной переориентации парадигмы взаимодействия всех участников процесса. Необходим переход к интегративной модели, в которой на всех этапах — от проектирования до внедрения — признается лидирующая роль и ответственность медицинской экспертизы. Это является ключевым условием для преодоления выявленных междисциплинарных барьеров.

АНАЛИЗ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПСИХИАТРИИ

Морозова М.А. Кибитов А.А.

ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ»

ГБУЗ «ПКБ №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ»

Москва

Данные, полученные в соответствии с принципами доказательной медицины, в настоящее время считаются наиболее надежными фактами, на которых основываются клинические рекомендации, руководства и другие документы, регулирующие деятельность врачебного сообщества. При этом большинство врачей и исследователей разделяют мнение о том, что результаты, полученные в ходе экспериментального клинического исследования, базового инструмента доказательной медицины, далеко не всегда можно экстраполировать на повседневную практику ввиду ряда

ограничений. Кроме того, не проводились клинические исследования, результаты которых были бы применимы для ряда часто встречающихся в повседневной практике клинических ситуаций.

В таких случаях одним из методов, предшествующих формированию протоколов в парадигме доказательной медицины, может быть анализ реальной клинической практики (РКП), то есть, успешного повседневного врачебного опыта. Данные РКП все чаще становятся важной основой для принятия решений. Национальные и международные фармацевтические регуляторы, такие как Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA). Исследования РКП, как правило, организовываются государственными структурами и не зависят от спонсорской поддержки коммерческих предприятий, заинтересованных в результате. Они имеют особую ценность в тех случаях, когда нужно оценить, действительно ли статистическая значимость отражает клиническую значимость эффективности, поддерживается ли заявленный уровень эффективности и безопасности терапевтического средства при длительном применении. Кроме того, исследования РКП позволяют оценить эффекты терапии при сплошной выборке пациентов, в том числе с коморбидными состояниями, в составе терапевтических схем, а также в отсутствие существующих обоснованных рекомендаций терапии определенных патологических состояний.

Результаты исследований РКП позволяют оценить влияние некоторых нарушений, которые относят к трансдиагностическим, на эффективность терапии и прогноз течения основного заболевания, и выявить перспективные терапевтические мишени для последующего более подробного изучения

ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В СОЗДАНИИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Мурашев А.Н.

ГНЦ ИБХ РАН,

Москва

В Стратегии развития здравоохранения в РФ на период до 2030 года записано, что совершенствование современных методов персонализированной фармакотерапии является перспективным направлением медицин-

ской науки, включая индивидуально изготовленные лекарственные препараты для медицинского применения, в том числе высокотехнологичные и биотехнологические, а также биомедицинские клеточные продукты [Указ Президента РФ от 8 декабря 2025 №896]. В Постановлении Правительства РФ от 24.02.2025 №213 описаны основные принципы создания биотехнологических лекарственных препаратов, предназначенных для применения в соответствии с индивидуальным медицинским назначением и специально изготовленных для конкретного пациента непосредственно в медицинской организации, в которой применяется такой лекарственный препарат, имеющих в своем составе соединения, синтезированные по результатам генетических исследований материала, полученного от пациента, для которого изготовлен такой лекарственный препарат.

Жизненный цикл таких индивидуальных лекарственных препаратов включает в себя их разработку, доклинические исследования, изготовление и применение, экспертизу, контроль качества, хранение, транспортировку и утилизацию. Доклинические исследования проводятся путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики (GLP) Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств. Так как при создании персонализированных лекарственных препаратов проведение стандартных клинических исследований не предполагается, то к выполнению регуляторных доклинических исследований предъявляются особые требования, они должны проводиться в соответствии с Принципами GLP в испытательных центрах, имеющих GLP-статус.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНО- ПРЕБИОТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА «КОРДИЦЕПС СИБИРСКИЙ»

Мурашев А.Н., Чистяков И.Н., Тимакина А.Б.

Филиал ГНЦ ИБХ РАН,

ООО «Пуцинские биотехнологии»,

ФГБОУ ВО «МГУ имени М.В.Ломоносова»

Москва

Актуальность. В условиях возрастающего интереса к природным биологически активным веществам особое внимание уделяется разра-

ботке комплексов, направленных на поддержание функционального состояния организма. Перспективным направлением является использование высших грибов, как источников биологически активных соединений, обладающих комплексным действием. Грибы рода *Cordyceps* считаются высокоактивными продуцентами таких веществ, как: кордицепин, полисахариды, статины и др., которые способны оказывать влияние на функциональное состояние организма, а также имеют потенциальные пребиотические свойства (Miao et al. 2022; Das et al. 2021; Qu et al. 2022). В связи с этим актуальным является экспериментальное изучение эффективности и безопасности иммуно-пребиотических комплексов (ИПК) на основе кордицепса.

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности иммуно-пребиотического комплекса «Кордицепс Сибирский» в экспериментальных условиях.

Материалы и методы. В работе использовался ИПК «Кордицепс Сибирский», полученный биотехнологическим способом с применением модификации мицелия. Оценка эффективности комплекса проводилась с использованием функциональных тестов на лабораторных животных в доклинической экспериментальной модели. Безопасность препарата изучалась в рамках исследования острой токсичности при однократном введении. В ходе эксперимента анализировались общее состояние, выживаемость и наличие признаков токсического воздействия.

Результаты. По результатам функциональных тестов установлено, что применение иммуно-пребиотического комплекса «Кордицепс Сибирский» не сопровождалось развитием негативных реакций у экспериментальных животных и приводило к изменениям функциональных показателей в исследуемых тестах. В ходе исследования острой токсичности при однократном введении признаков токсического воздействия, летальных исходов и выраженных нарушений общего состояния животных выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии острой токсичности комплекса в исследуемых условиях.

Выводы. Проведенное исследование показало, что иммуно-пребиотический комплекс «Кордицепс Сибирский», полученный с использованием биотехнологических методов, характеризуется отсутствием острой токсичности при однократном введении. Полученные данные позволяют рассматривать комплекс как перспективный объект для дальнейших экспериментальных исследований.

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО МОРФОЛИНЗАМЕЩЕННОГО ПРОИЗВОДНОГО 2Н-ИМИДАЗОЛА НА МОДЕЛИ ГИПОЭСТРОГЕН- ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Мухамедов Д. Ю., Покровская Т. Г., Репина Е. И.

НИУ «БелГУ»

Белгород

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой глобальную проблему здравоохранения, поэтому их профилактика и лечение имеют первостепенное значение. Современная медицина уделяет особое внимание эндотелию, который теперь понимается не просто как внутренняя оболочка сосудов, а как важнейший орган. Дефицит эстрогенов является одним из ведущих факторов развития эндотелиальной дисфункции – системного нарушения, которое служит общей основой для патогенеза ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и осложнения метаболических расстройств.

Цель исследования. Оценить эндотелиопротективную активность нового морфолинзамещенного производного 2Н-имидазола на модели гипоэстроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Материалы и методы. Исследование проводили на фертильных самках крыс массой 180–200 г. С целью моделирования гипоэстроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции животным после наркотизации проводили билатеральную овариэктомию. Для фармакологической коррекции ЭД производное 2Н-имидазола вводили внутривентрикулярно с использованием зонда 1 раз в сутки в дозе 50 мг/кг. В день выведения производили отбор образцов крови путем пункции желудочка сердца. После этого кровь центрифугировали, отбирали сыворотку для дальнейшей оценки концентрации стабильных метаболитов оксида азота, гомоцистеина. Уровень метаболитов NO (то есть суммарную концентрацию нитратов и нитритов) устанавливали колориметрическим методом с использованием реактива Грисса, в состав которого входит нитрит сульфаниламида. Результат оценивали по развитию окраски в реакции диазотирования. Концентрацию гомоцистеина определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов.

Результаты. В условиях моделируемой гипоестроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции введение производного 2Н-имидазола приводило к статистически значимому увеличению концентрации стабильных метаболитов оксида азота относительно группы без фармакологической коррекции ($117,7 \pm 7,8$ при коррекции производным 2Н-имидазола, против $83,38 \pm 1,0$ в группе ЭД без коррекции, $p < 0,05$; при $128,2 \pm 6,7$ мкмоль/мл в группе интактных животных, $p < 0,05$). При анализе уровня гомоцистеина в плазме крови подопытных животных было обнаружено, что производное 2Н-имидазола приводило к статистически значимому снижению концентрации гомоцистеина ($5,5 \pm 0,15$ при коррекции производным 2Н-имидазола, против $12,4 \pm 1,22$ в группе ЭД без коррекции, $p < 0,05$; при $3,8 \pm 0,26$ мкмоль/мл в группе интактных животных, $p < 0,05$), что свидетельствует о коррекции гипергомоцистеинемии.

Выводы: Новое морфолинзамещенное производное 2Н-имидазола продемонстрировало статистически значимый эндотелиопротективный эффект в проведенном исследовании.

**РОЛЬ ТРАНСПОРТЕРОВ OAT1 И OAT3
ДЛЯ БЕЗОПАСНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ**
**Мыльников П.Ю., Якушева Е.Н., Абаленихина Ю.В.,
Щулькин А.В.**

*ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
Рязань*

Транспортеры органических анионов OAT1 (SLC22A6) и OAT3 (SLC22A8) являются высококонсервативными мультиспецифичными представителями семейства SLC22. OAT1 и OAT3 экспрессируются на базальной мембране эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек, где играют ключевую роль в процессе почечной секреции, обеспечивая активный транспорт из крови в эпителиальные клетки и последующее выведение широкого спектра эндогенных и экзогенных соединений. Основная физиологическая функция OAT1/OAT3 заключается в клиренсе из крови связанных с белками органических анионов, включая многочисленные лекарственные препараты (антибиотики, НПВП, диуретики, противовирусные средства), уремические токсины, эндогенные метаболиты и сигнальные молекулы. Таким образом, эти транспортеры являются кри-

тическим лимитирующим звеном в детоксикации и определяют фармакокинетику многих веществ. Помимо классической роли в выведении ксенобиотиков, накапливаются данные об их центральной роли в системной регуляции посредством «дистанционного зондирования и сигнализации», опосредуя межорганный коммуникацию.

Клиническая значимость модуляции OAT1/OAT3 ярко иллюстрируется на примере пробенецида. Разработанный как ингибитор этих транспортеров, он продлевает действие пенициллина, блокируя его почечную секрецию. В современной практике ингибирование OAT пробенецидом рассматривается как стратегия снижения нефротоксичности некоторых противовирусных препаратов (цидофовир, тенофовир), уменьшая их накопление в клетках канальцев. Это подтверждает важность учета межлекарственных взаимодействий на уровне транспортеров при разработке и оценке безопасности лекарственных средств.

Для прогнозирования участия OAT1/OAT3 в фармакокинетике лекарственных веществ и прогнозирования развития фармакокинетических межлекарственных взаимодействий рекомендовано: препараты, 25% и более которых выводится почками, тестировать на принадлежность к субстратам и ингибиторам данных транспортеров.

Для проведения тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам и ингибиторам OAT1 и OAT3 на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ разрабатываются трансфицированные клеточные линии НЕК293-OAT1 и НЕК293-OAT3, селективно экспрессирующие данные транспортеры. В качестве субстратов для оценки активности OAT1 будет использоваться р-аминогиппуровая кислота, для OAT3 – ацикловир. В качестве ингибитора планируется использовать пробенецид. Разработка подобных тест-систем позволит проводить направленный скрининг и способствовать более точному прогнозированию фармакокинетических межлекарственных взаимодействий на этапе выведения почками на ранних стадиях разработки препаратов.

Работа поддержана грантом РФФ № 25-25-00369

ВЫЯВЛЕНИЕ УСТОЙЧИВЫХ ФЕНОТИПОВ ПРЕДПОЧТЕНИЯ ЭТАНОЛА С ПОМОЩЬЮ МОДЕЛЕЙ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У КРЫС

Надорова А.В., Колик Л.Г.

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»
Москва*

Актуальность. Возникающая вследствие хронического потребления алкоголя периферическая нейропатия, приводящая к сенсорной, моторной и вегетативной дисфункции, ранее подтверждена на крысах. Морфологические признаки аксональной дистальной нейропатии на фоне нормального уровня тиамина у животных проявлялись в разной степени, демонстрируя вариабельность нейропатических повреждений. Для поиска средств фармакологической коррекции этанол-индуцированной гипералгезии необходимо создание релевантных экспериментальных моделей патологических состояний.

Цель исследования – выявление математическими методами разных фенотипических характеристик сформированной алкогольной мотивации на модели алкогольной зависимости у крыс.

Материалы и методы. Беспородные белые крысы-самцы ($n=499$) получали 10% раствор этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 24-х недель. К концу 24-й недели количество потребляемого этанола составляло $4,97 \pm 0,08$ г/кг. Оценку влечения к этанолу проводили после 48 ч депривации по показателю алкоголь-депривационного эффекта (АДЭ, г/кг) при предоставлении крысам свободного выбора между водой и 10% раствором этанола в течение первых 90 мин, потреблению (г/кг за 1-е сутки) и предпочтению этанола (в % за 1-е сутки) в течение последующих 24 ч.

Результаты. С помощью коэффициента Пирсона показано наличие линейной зависимости между показателями АДЭ-потреблением ($r=0,71922$), АДЭ-предпочтением ($r=0,70069$), потреблением–предпочтением ($r=0,91413$). При проверке на нормальность методом Шапиро-Уилка установлен полимодальный характер распределения данных, что является косвенным признаком наличия разных фенотипов алкогольной мотивации. С помощью иерархического кластерного анализа методом Уорда с использованием Евклидова расстояния по предварительным данным дендрограммы гетерогенная популяция крыс разделяется на три кластера по уровню алкогольного предпочтения: «высокий» (АДЭ $0,84 \pm 0,02$ г/кг, $n=153$), «средний» (АДЭ $0,58 \pm 0,03$ г/кг, $n=131$) и «низкий» (АДЭ $0,24 \pm 0,02$ г/кг, $n=215$). Для подтверждения предварительных данных о наличии трех фенотипов потребления этанола использовали метод к-средних. Результа-

ты, полученные обоими методами, имеют высокий уровень корреляции ($r=0,98640$). Формирование синдрома отмены использовали для подтверждения успешности фенотипирования кластеров. Синдром отмены оценивали по АДЭ и изменению порогов тактильной чувствительности. Для фармакологической валидации модели использовали налоксон гидрохлорид (1 мг/кг, в/б, 30 мин), который снижал выраженность АДЭ ($p<0.001$) и восстанавливал пороги тактильной чувствительности до значений интактных животных того же возраста ($p<0.001$) у крыс с «высоким уровнем предпочтения» этанола.

Выводы. Методы кластерного анализа позволяют выявить фенотипы сформированной алкогольной мотивации на модели алкогольной зависимости у беспородных крыс.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Номер темы государственного задания FGFG-2024-0001.

АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ДИПЕПТИДНОГО МИМЕТИКА НЕЙРОТРОФИНА-3 ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ НОЦИЦЕПТОРОВ СОХРАНЯЕТСЯ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

Надорова А.В., Чернякова И.В., Сазонова Н.М., Колик Л.Г.

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»*

Москва

Актуальность. Нейротрофин-3 (NT-3), принадлежащий семейству нейротрофических факторов, играет роль в развитии ноцицептивных сенсорных нейронов, и сегодня накоплены убедительные доказательства его антиноцицептивного действия на моделях воспалительной и нейропатической боли (Pezet S. and McMahon S.B., 2006). Кроме того, при введении на уровне среднего мозга NT-3 вызывает длительную анальгезию при термическом раздражении ноцицепторов (Siuciak et al., 1995). В связи с трудностями доставки полноразмерных нейротрофинов в ЦНС, сконструирован и синтезирован низкомолекулярный миметик наиболее экспонированной 4-й петли NT-3 гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-аспарагинил-L-аспарагина) (соединение ГТС-301).

Цель исследования. Экспериментальная оценка анальгетического действия дипептидного миметика NT-3 при системном введении в условиях термической стимуляции ноцицепторов.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на половозрелых мышах-самцах линии C57Bl/6 (n=110). ГТС-301 в виде субстанции (t пл. 214-229 оС (с разл.); [α]D22 – 20,2° (с 1, DMSO)) вводили однократно в дозах 0.01, 0.1, 1 и 10 мг/кг (внутрибрюшинно, в/б) и в дозах 0.5, 1, 2.5, 5 и 10 мг/кг (перорально, п/о) за 60 мин до начала тестирования. Для оценки порога болевой реакции использовали тест «горячая пластина» («Ugo Basile», Италия), который позволяет оценить механизмы формирования болевой реакции на супраспинальном уровне. Регистрировали на нагретой до 55±0,5 °С пластине латентное время реакции (лизание, отдергивание лап или прыжок). Латентный период в 20 с (максимальное время экспозиции) расценивали как 100 % анальгезию.

Результаты. При парентеральном введении ГТС-301 в дозах 1 и 10 мг/кг статистически значимо ($p<0.05$ и $p<0.05$) увеличивал пороги болевой реакции через 90 мин после инъекции. Наиболее выраженный эффект ГТС-301 демонстрировал в дозах 5 и 10 мг/кг уже через 60 мин после перорального введения, повышая порог болевой реакции по сравнению с контрольной группой на 23% ($p<0.001$) и 19% ($p<0.001$), соответственно. Данный эффект сохранялся через 120 мин наблюдения, что указывает на продолжительность модулирующего действия дипептидного миметика NT-3. Полученные данные не противоречат результатам Siuciak et al. (1995) в отношении обезболивающего действия полноразмерного NT-3, реализуемого с помощью серотонинергических путей.

Выводы. Установлено, что дипептидный миметик нейротрофина-3 при однократном системном введении обладает дозозависимым антиноцицептивным действием на модели острой соматической боли на супраспинальном уровне. Способность миметика нейротрофина-3 повышать порог болевой реакции у мышей C57Bl/6 сохраняется при пероральном введении.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Номер темы государственного задания FGFG-2024-0001.

**ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ
КОМПУЛЬСИВНОПОДОБНОГО ПОВЕДЕНИЯ МЫШЕЙ,
ВЫЗВАННОГО ВВЕДЕНИЕМ RU24969**

**Наплёкова П.Л., Котельникова С.О., Волкова А.В.,
Крайнева А.В.,**

Шимширт А.А., Кудряшов Н.В., Воронина Т.А.

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава
России
Москва*

Актуальность. Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) – психическое заболевание, характеризующееся обсессиями, которые вызывают дистресс, и компульсиями, направленными на устранение дистресса. Поиск новых лекарственных средств для лечения ОКР сопряжен с проблемой выбора адекватной экспериментальной модели, соответствующей основным критериям валидности. Одной из таких моделей является компульсивноподобное поведение у мышей, вызванное агонистом 5-HT_{1A}- и 5-HT_{1B}-рецепторов RU24969. После введения RU24969 у мышей развивается стереотипная двигательная активность в тесте «Открытое поле» (ОП), которая характеризуется движением животного по кругу вдоль стенок установки («компульсивное кружение») (Но Е.В., 2016).

Цель исследования – изучить влияние флуоксетина на поведенческие нарушения у мышей в тесте ОП, вызванные соединением RU24969.

Материалы и методы. Исследования проведены на 63 самцах ICR мышей массой 23–25 г. Были использованы 5-метокси-3-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индол гемисукцинат (RU24969, 20 мг/кг, Macklin) и флуоксетин (10 мг/кг, Sigma Aldrich). Изучаемые вещества вводили внутривенно. Соединение RU24969 вводили однократно за 60 мин до теста, флуоксетин – однократно за 30 мин или в течение 28 дней. Оценку поведения животных проводили в установке «Открытое поле» (НПК «Открытая Наука», Россия). Регистрировали количество эпизодов «компульсивного кружения» – движения животных по кругу вдоль стенок (Luo Y., 2022), а также количество вращений животного на месте вокруг себя. Общее время регистрации 20 мин. Отличия между группами определяли по критерию Краскелла-Уоллиса с последующим множественным сравнением в тесте Данна. Результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что соединение RU24969 после однократного введения вызывает компульсивноподобное поведение у мышей, которое характеризуется стереотипной двигательной активностью – движением животных по кругу вдоль стенок установки в тесте ОП («компульсивное кружение»), что согласуется с данными литературы (Shanahan N.A., 2009). Кроме того, впервые были выявлены вызванные веществом RU24969 вращения животных на месте вокруг себя («компульсивные вращения»), которые ранее не были описаны в литературе и также соответствуют критериям компульсивноподобного поведения у грызунов. Оба параметра уменьшались до контрольных значений после 28-дневного, но не однократного, введения флуоксетина, что удовлетворяет валидности экспериментальной модели ОКР и согласуется с особенностями клинического применения ИОЗС при ОКР – развитием эффекта только после длительного приема. Ослабление «компульсивного кружения» после хронического введения флуоксетина согласуется с данными литературы, а ослабление «компульсивных вращений» животных было выявлено впервые.

Выводы. Таким образом, при оценке антикомпульсивной активности новых соединений на модели компульсивноподобного поведения у мышей, вызванного RU24969, следует оценивать не только количество эпизодов кружения животных вдоль стенок установки, но и количество вращений грызунов на месте вокруг себя.

**ВКОНТАКТЕ КАК ИСТОЧНИК ДАННЫХ
ФАРМАКОНАДЗОРА ДЛЯ ДЕРЖАТЕЛЯ РУ
Нежурина Е.К., Мильчаков К.С., Абрамова А.А.**

*Научное медицинское агентство «Литобзор»,
ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы
Москва*

Актуальность. Социальные медиа становятся важным дополнением к традиционным источникам данных фармаконадзора, позволяя получать сведения об индивидуальном опыте применения ЛП, включая off-label использование и применение в особых популяциях. Утверждение в 2025 г. руководства ICH E2D(R1) закрепило статус социальных медиа как допустимого источника сообщений о НР в пострегистрационном периоде. В России крупнейшей платформой с высокой представленностью целевых групп пациентов является ВКонтакте, однако её потенциал для фармако-

надзора практически не изучен, что обосновывает необходимость проведения данного исследования.

Цель исследования. Оценить возможность использования ВКонтакте как дополнительного источника сообщений о нежелательных реакциях.

Методы исследования. В период с 01.09.2023 по 31.03.2024 проведён автоматизированный мониторинг открытых страниц социальной сети ВКонтакте с использованием системы LITVISOR® для поиска упоминаний МНН азитромицина, клотримазола, метформина и метронидазола. Сообщения делили на информационные и случаи применения ЛП у человека; в анализ включали только вторые с потенциальными спонтанными сообщениями о НР и особыми ситуациями безопасности. События кодировали по MedDRA 27.0, оценивали как минимум «возможную» причинно-следственную связь, предвиденность и серьёзность согласно Правилам надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС.

Результаты. За 6 месяцев мониторинга ВКонтакте идентифицировано 4969 пользовательских записей, из них 6,2% описывали применение ЛП у человека; 124 сообщения (2,5% всех записей) квалифицированы как потенциальные спонтанные и содержали сведения о 195 НР. Большинство НР были несерьёзными (93,3%), серьёзные зарегистрированы преимущественно для метформина (10 случаев), единично для азитромицина и клотримазола, для метронидазола серьёзных НР не выявлено. Как предвиденные квалифицированы 85,6% НР, 14,4% отнесены к непредвиденным. Женщины составили около 86% пациентов; возраст чаще удавалось идентифицировать у взрослых 18–64 лет, реже у детей и лиц старше 65 лет. В 66,1% сообщений было указано показание к применению, наиболее часто: сахарный диабет 2 типа для метформина, кандидоз для клотримазола, бактериальный вагиноз для метронидазола, респираторные инфекции для азитромицина. В результате кодирования по MedDRA 27.0 НР были отнесены к 60 PT и 15 SOC; наиболее часто регистрировались желудочно-кишечные расстройства, общие нарушения, неэффективность препарата и использование, не предусмотренное инструкцией.

Выводы. Мониторинг ВКонтакте подтвердил, что социальные медиа могут использоваться как дополнительный источник данных о безопасности лекарственных препаратов, позволяющий выявлять НР, включая off-label применение, передозировку и случаи у беременных женщин. При этом ключевым ограничением остаётся сложность валидации спонтанных сообщений (идентификация репортера и пациента), что требует

участия специалистов по фармаконадзору в социальной сети и разработки политики онлайн-взаимодействия с пользователями.

МЕЛЬДОНИЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА НЕВРОЛОГА

Никитина В.В., Гусева В.Р.

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России,

СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 54»

Санкт-Петербург

Актуальность. Мельдоний производится исключительно в Восточной Европе, в основном компанией Grindeks в Риге в Латвии, и большая часть биомедицинских исследований с использованием этого вещества проводится в Латвийском институте органического синтеза, где оно было впервые синтезировано. Мельдоний не одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и до принятия соответствующего постановления был малоизвестен в Северной Америке. Хроническая ишемия головного мозга — это медленно прогрессирующее поражение головного мозга, вызванное хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Заболевание у пациентов проявляется комплексом когнитивных, эмоциональных и двигательных нарушений.

Цель исследования. Целью исследования было улучшить качество жизни пациентов с хроническими нарушениями мозгового кровообращения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 30 пациентов с верифицированными хроническими ишемиями мозга. Больным было проведено клиническое, неврологическое, нейровизуализационное, нейрофизиологическое, скрининговое электрокардиографическое исследования до и после, выполненного лечения. Все 15 пациентов, $66 \pm 10,4$ лет, 1 группы получали антигипертензивную, антиагрегантную терапию, дополнительно парентерально внутримышечно препарат мельдоний в дозе 5,0 № 10. Все 15 больных, $58,3 \pm 13,6$ лет, 2 группы получали антигипертензивную, антиагрегантную терапию. Пациенты 2 групп получали лечебную физкультуру, физиопроцедуры. В 2 группах больных преобладали женщины, как в первой, так и во второй группах женщин было по 10 пациентов, мужчин по 5 больных. В неврологической симптоматике преобладали легкие когнитивные расстройства до лечения $1,5 \pm 0,5$; после терапии — $1,4 \pm 0,5$ у пациентов 1 группы, $1,6 \pm 0,5$ до лечения; $1,3 \pm 0,4$ после

терапии у больных 2 группы, ($p>0,5$). Нарушения пирамидной системы по типу пирамидной недостаточности, $1,5 \pm 0,7$ до лечения; 1 после лечения у пациентов 1 группы; $1,7 \pm 0,7$ до терапии, $1,7 \pm 0,5$ после лечения у больных 2 группы, ($p>0,5$).

Результаты нейрофизиологического исследования отражали изменения биоэлектрической активности мозга у исследованных больных 2 групп. Наиболее значимая положительная динамика этих показателей регистрировалась у больных 1 группы. В частности, индекс альфа ритма по спектру до и после лечения у больных 1 группы был 14,8 % и 25,6 %, соответственно. У пациентов 2 группы этот параметр был 16,5% и 19,4 %, соответственно.

Выводы. После проведенной терапии у пациентов отмечалась положительная динамика неврологических расстройств, нейрофизиологических показателей, скрининговой электрокардиографии. Наиболее значимые клинические, нейрофизиологические изменения регистрировались в 1 группе больных, которые получали милдронат парентерально, внутримышечно в дозе 5,0 № 10. Пациенты 2 групп получали лечение хронической ишемии головного мозга комплексно. Это способствовало нормализации показателей функционирования сердечно-сосудистой системы, стабилизации артериальной гипертензии, регрессу астено-невротических расстройств у исследованных больных.

ВЛИЯНИЕ МЕБИКАРА НА ПОВЕДЕНИЕ И НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КРОВИ КРЫС В ВАЛЬПРОАТНОЙ МОДЕЛИ АУТИЗМА

Никитина А.В., Никитин Д.О., Семина И.И.

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

Казань

Актуальность. В настоящее время отмечается увеличение распространенности расстройств аутистического спектра (РАС), характеризующихся тревожностью, асоциальностью, стереотипностью и гетерогенным этиопатогенезом, а существующие лекарства имеют симптоматическую направленность. Это доказывает необходимость разработки инновационных подходов для коррекции РАС. Перспективным решением может стать мебикар – дневной отечественный анксиолитик с высоким профилем эффективности и безопасности.

Цель исследования. Изучить влияние 30-дневного внутрижелудочного введения мебикара на поведение самцов и самок крыс линии Wistar в вальпроатной модели аутизма (ВМА).

Методы исследования. Поведенческие нарушения моделировали с использованием ВМА (Rodier et al., 1996). Крысы с моделью аутизма ($n=42$) были разделены на равные группы: 1. самки в ВМА без лечения; 2. самцы в ВМА без лечения; 3. самки в ВМА + мебикар; 4. самцы в ВМА+ мебикар; 5. здоровые самки; 6. здоровые самцы. Мибикар (30 мг/ кг) и физиологический раствор вводили внутривентрикулярно (30 дней) через специальный зонд, после чего была проведена серия поведенческих тестов. Состояние стереотипности исследовали в тесте «Закапывание шариков», основанном на склонности крыс в ВМА избавляться (закапывать) от непривычных элементов (в данном случае, шариков).

Результаты. Установлено, что и у самок, и у самцов в ВМА количество закопанных шариков было в 2,4 ($p < 0,05$) и 1,6 раза ($p < 0,05$) соответственно больше по сравнению со здоровыми животными. Мибикар уменьшал этот показатель у крыс обоего пола. Мибикар снижал тревожное поведение у самцов и самок в ВМА, что выражалось в увеличении времени нахождения в открытых рукавах теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» в 2,1 раза ($p < 0,05$) и в 1,9 раза ($p < 0,05$) соответственно, по сравнению с группой в ВМА без лечения. В «Темно-светлой камере» снижение уровня тревожности было выявлено только в группе самок с моделью аутизма, получавших мебикар: крысы проводили в светлой камере в 1,9 раз ($p < 0,05$) больше времени по сравнению с крысами в ВМА без лечения. Дефицит социального поведения исследовали в тестах «Открытое поле» расширенный и «Трехкамерный социальный тест». В обоих тестах было отмечено снижение интереса к социальному объекту у самок и у самцов крыс в ВМА, в отличие от здоровых животных. Введение мебикара привело к статистически значимому увеличению времени нахождения животных с социальным объектом. При исследовании биохимических параметров крови были получены статистически значимые различия у самок и у самцов: только у самок при лечении мебикаром было зарегистрировано снижение уровня лактатдегидрогеназы и концентрации липопротеинов низкой плотности.

Выводы. Результаты свидетельствуют о перспективности и необходимости дальнейшего исследования мебикара как потенциального средства для коррекции основных симптомов аутизма.

ФОРМИРОВАНИЕ РЕФЕРЕНСНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ПОСТНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ КРОЛИКОВ ПОРОДЫ СОВЕТСКАЯ ШИНШИЛЛА

Никольская А.М.

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

Санкт-Петербурге

Актуальность. Нормативные требования международных (ICH S5(R3)) и отечественных руководств по оценке в исследованиях репродуктивной токсичности предписывают использование животных, не относящихся к отряду грызунов. Кролик является стандартной моделью, сочетающей физиологическую релевантность для человека (сходство сердечно-сосудистой системы, тип плаценты) с практической экономической эффективностью. Распространенность использования в регуляторных исследованиях кроликов породы советская шиншилла определяется ее специфическими преимуществами для условий РФ: высокая степень адаптации к климату, устойчивость к заболеваниям, хорошая плодовитость (6-9 крольчат за окрол) и, как следствие, более низкая стоимость содержания по сравнению с импортными аналогами. Однако, в отличие от детально охарактеризованной породы новозеландский белый кролик, широко используемой в зарубежных исследованиях, для советской шиншиллы отсутствуют систематизированные референсные интервалы по развитию потомства, что затрудняет интерпретацию результатов доклинических исследований (Кудреватых, 2020).

Целью исследования является получение референсных интервалов по основным показателям постнатального развития кроликов породы советская шиншилла с целью их дальнейшего применения в качестве стандарта в доклинической оценке лекарственных препаратов.

Материалы и методы. Методология основана на требованиях ICH S5(R3) и предусматривает комплексный подход к длительному наблюдению за интактным потомством от момента рождения и до 120-го дня жизни. Программа мониторинга включает оценку динамики массы тела, линейных параметров (длина тела, конечностей, окружность груди и живота), неврологических и поведенческих тестов в строго определенных возрастных точках (1, 7, 14, 21, 30, 60, 90, 120 дней). Особое внимание уделяется объективной количественной оценке развития скелета методом статиметрии.

Результаты. В рамках данной работы был разработан структурированный протокол, адаптированный к биологическим особенностям породы. Методика предусматривает стандартизированный сбор данных по более чем 20 параметрам, что обеспечивает их воспроизводимость. Определены критерии валидации, включая обоснование минимального размера выборки для каждого возрастного промежутка. По итогам будущих экспериментальных исследований планируется подготовка методических рекомендаций для интеграции полученной базы данных в практику доклинических исследований.

Выводы. Данное исследование позволит создать научно обоснованный отечественный стандарт, который станет необходимым инструментом для повышения точности и прогностической ценности доклинической оценки безопасности, особенно в контексте развития биотехнологической фармакологии в РФ.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЛАЗМЫ КРОВИ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕРОТОНИНА ПРИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

Орехова И.А.

*ФГБОУ ВО «СПбГХФА» Минздрава России
Санкт-Петербург*

Целью работы являлась сравнительная оценка нескольких видов биоматериала для количественного определения серотонина при аффективных расстройствах.

В лабораторной диагностике давно используется способ количественного определения серотонина в спинномозговой жидкости (СМЖ), но процедура спинно-мозговой пункции является высоко инвазивной и очень болезненной. Поэтому в научной литературе для практического применения были предложены различные альтернативные методы. Известно, что тромбоциты являются удобной универсальной моделью для изучения работы центральных серотонинэргических нейронов. Тромбоциты имеют сходство с 5-гидрокситриптаминэргическими нейронами с точки зрения кинетики захвата, хранения и высвобождения серотонина. Тромбоциты, точно также, как и нейрональные клетки захватывают серотонин с помощью идентичного белка-переносчика (SERT – SERotonin Transporter), который транспортирует серотонин

через мембрану клетки, где он запасается в электронно–плотных гранулах тромбоцитов или синаптических пузырьках нейронов. Благодаря тому, что ферменты, содержащиеся как в тромбоцитах, так и в серотонинэргических нейронах, не вступают в реакции с серотонином, он мало метаболизируется и сравнительно стабилен. В ходе недавних исследований выявлена высокая корреляция между уровнями серотонина в спинномозговой жидкости и в тромбоцитах крови. Достоверно доказано, что у пациентов с диагностированными аффективными расстройствами уровень серотонина ниже, чем у здоровых добровольцев. При выполнении количественного анализа на серотонин некоторой проблемой может служить непостоянное количественное содержание тромбоцитов в крови, а также потеря некоторого количества тромбоцитов при пробоподготовке. Эту проблему обходят с помощью микроскопии с последующей стандартизации концентрации серотонина по количественному содержанию тромбоцитов в PRP (platelet rich plasma – плазмы, обогащённой тромбоцитами).

Благодаря результатам вышеуказанных исследований, представляется возможным использование плазмы, обогащенной тромбоцитами для наблюдения за уровнем серотонина и диагностики аффективных расстройств, что важно, для диагностических и прогностических целей лечения.

МОДУЛЯТОРЫ TRPV1-КАНАЛОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИВНЫХ И ТРЕВОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

Павлов В.М., Дьяченко И.А.
*ПуцГЕНИ-Филлиал РОСБИТЕХ,
ГНЦ ФИБХ РАН
Пушино*

Актуальность. Психические расстройства считаются одной из наиболее важных и актуальных проблем современного здравоохранения из-за высокой распространенности и серьезных последствий. По данным ВОЗ на 2019, каждый 8 человек на планете страдал психическим заболеванием (около 970 миллионов человек) [WHO, 2022]. В РФ по состоянию на конец 2022 года количество пациентов, состоящих на учете в медицинских диспансерах, а также тех, кто получает консультативно-лечебную помощь

с диагнозом «психические и поведенческие расстройства», превысило 3,5 миллиона человек [Окладников, 2023]. В настоящее время имеются данные об участии TRPV1-каналов в формировании стресса. Исследования ингибиторов данных каналов на моделях острого стресса, показали снижение тревожного поведения у животных. Эти рецепторы широко распространены в нервной системе, в частности в ганглиях спинного мозга, в нейронах гиппокампа, гипоталамуса и других областей ЦНС [Martins, 2014].

Цель исследования. В рамках нашего исследования изучалось влияние ингибирования TRPV1-каналов на физиологические параметры животных при воздействии хронического стресса.

Материалы и методы. В качестве блокатора каналов животным вводился пептид APHC3, который относится к селективному антагонисту TRPV1-каналов [Pavlov, 2024]. Исследование проведено на базе центра биологических испытаний Института биоорганической химии им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. Животных разделяли на 3 группы: интактные, модель+физраствор и модель+терапия. Животные из группы 3 APHC3 в дозе 0,01 мг/кг. Всем группам животных тестируемые препараты вводились интраназально в объеме 1 мл/кг за 30 минут до воздействия нового стрессора. Животные подвергались воздействию различных малоинтенсивных стрессорных факторов в течение 4-х недель. Сами стрессоры и их комбинация представляли из себя: лишение воды на 12 часов, лишение пищи на 24 часа, содержание в течение 24 часов на мокром подстиле, содержание в течение 24 часов без подстила, наклон клетки на 45° в течение 24 часов, изменение цикла день/ночь. Каждому стрессору животных подвергали ежедневно, повторение одного и того же фактора более 1 раза в течение 3 суток избегали для обеспечения неопределённости у животных. В качестве физиологических и поведенческих тестов использовали: оценка изменений массы тела, тест предпочтения фруктозы и оценка состояния шерсти.

Результаты. Было обнаружено, что у животных, подвергавшихся воздействию стрессовых факторов без получения терапии, формируются стойкие симптомы, соответствующие клиническим признакам депрессивных и тревожных расстройств согласно критериям МКБ-11. В свою очередь, группа, получавшая терапию введением блокатора TRPV1-каналов с 1-го дня исследования, наблюдается значимое снижение выраженности депрессивных симптомов к 14-му дню, а к 21-му дню показатели полностью соответствуют значениям интактных животных.

Выводы. Таким образом, TRPV1-каналы играют важную роль в развитии депрессивно- и тревожно-подобных состояний при воздействии хронического стресса на организм.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫХ ПОДХОДОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ФОКАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ВОЗДУШНОЙ ЭМБОЛИЕЙ

**Паликов В.А., Холина А.В., Исмаилова А.М.,
Дьяченко И.А., Мурашев А.Н.**

*Филиал ГНЦ ИБХ РАН
Пушино*

Актуальность. Инсульт остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в мире, занимая второе место в глобальной структуре смертности. Традиционно экспериментальные модели ишемического инсульта у животных воспроизводятся под общей анестезией, что оказывает влияние на физиологический ответ организма. Это создает серьезный методический разрыв, ставя под вопрос адекватность таких моделей для поиска эффективных нейропротекторов.

Целью исследования стала разработка оптимальной, легковоспроизводимой и релевантной модели церебральной эмболии, приводящей к фокальному очагу односторонней ишемии в бассейне средней мозговой артерии у животных в бодрствующем состоянии.

Материалы и методы. Модель инсульта воспроизводилась на крысах линии SD путем инфузии 100 мкл воздуха в просвет внутренней сонной артерии через предварительно имплантированный катетер, что позволяло избежать наркоза в момент эмболизации. Для оценки использовали комплекс методов: балльная оценка неврологического дефицита, изучение сердечно-сосудистой и дыхательных систем, мониторинг температуры тела, гистоморфометрический анализ объема инфаркта (окрашивание ТТХ, гематоксилин-эозин).

Результаты. В первые часы после эмболизации в бодрствующем состоянии наблюдался спектр поведенческих изменений – от коматозного состояния до психомоторного возбуждения. Отмечалась выраженная вегетативная постинсультная дисфункция: снижение артериального давления, пульса, дыхательной деятельности и температуры тела. Гистологически

были подтверждены структурные изменения, характерные для ишемического инсульта. На данной модели были изучены различные виды терапий: гипербария, ингаляция кислородом, применение кислородно-гелиевой смеси (КГС), Церебролизин® и модуляторы ионных каналов. Все терапии продемонстрировали разный эффект: гипербария и КГС при незамедлительном применении практически полностью нивелировали патологические процессы; ингибиторы кислото-чувствительных ионных каналов и Церебролизин® уменьшили объем очага ишемии; ингаляция кислородом оказала лишь краткосрочный симптоматический эффект.

Выводы. Разработанная модель адекватно воспроизводит ключевые патофизиологические и поведенческие проявления острого периода инсульта. Сравнительный анализ терапевтических стратегий выявил выраженную зависимость их эффективности от механизма действия. Полученные данные подчеркивают междисциплинарность проблемы инсульта и важность использования клинически релевантных экспериментальных моделей для оценки нейропротекции.

НЕЙРОСЕТЕВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МУЛЬТИТАРГЕТНОЙ АНКСИОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НА ОСНОВЕ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ СВЕРТОК СПЕКТРОВ ЭНЕРГИЙ МНОЖЕСТВЕННОГО ДОКИНГА ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

**Перфильев М.А., Васильев П.М., Голубева А.В.,
Кочетков А.Н.**

*ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Волгоград*

Актуальность. Данное исследование посвящено применению компьютерных моделей для поиска и разработки лекарственных средств с учётом взаимосвязей между биомолекулами. Предложена методика построения глубоких нейронных сетей на основе корреляционных свёрток матриц аффинности, полученных методом множественного докинга молекул к различным белкам-мишеням. Оптимизация представления данных множественного докинга повышает точность предсказания активности соединений.

Цель исследования. Разработка классификационной нейронной сети глубокого обучения по наличию или отсутствию выраженной анксиоли-

тической активности химических соединений на основе спектров энергий множественного докинга.

Материалы и методы. В качестве исходных данных использовались структуры и экспериментальные значения анксиолитической активности известных соединений, для которых были рассчитаны энергии множественного докинга к нескольким белковым мишеням. Разработан алгоритм корреляционной свёртки спектров энергий в форме полносвязной нейронной сети. Данные разделялись на обучающую, валидационную и тестовую подвыборки (70:15:15). Обучение проводилось с минимизацией бинарной кросс-энтропии; сравнивались оптимизаторы Adam и L-BFGS. Качество модели оценивалось на тестовой выборке по AUCROC, Acc, Sens и Spec. Подбор гиперпараметров выполнялся в течение 500 эпох с ранней остановкой по минимуму функции потерь на валидационной подвыборке.

Результаты. В обучающую выборку были включены 537 известных анксиолитических соединений, для которых был выполнен молекулярный докинг в 22 биомишени, ассоциированных с механизмами тревоги и стресса. В результате выполнения множественного докинга и расчета на его основе значений корреляционных сверток, представляющих интегральные взаимосвязи энергий докинга с различными биомишенями, была получена обучающая выборка из 11 814 значений. Архитектура лучшей найденной сети – MLP 22-5-7-2 (LeakyReLU, Softmax). Общая точность прогноза модели в автотестировании составила Acc = 68.3 %; чувствительность Sens = 53.6 %; специфичность Spec = 77.5 %; AUCROC = 0.718. Наилучшие показатели достигнуты при обучении полным батчем; применение Dropout после скрытых слоёв не улучшало точности. Оптимизатор Adam обеспечил более быструю и устойчивую сходимость по сравнению с L-BFGS.

Выводы. Полученные результаты подтверждают эффективность использования спектров энергий множественного докинга и их корреляционных свёрток в поиске *in silico* лекарственных веществ. Исследование демонстрирует возможность интеграции данных множественного докинга по релевантным биомишеням в модели глубокого обучения для прогноза мультитаргетной фармакологической активности химических соединений.

Данная работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 23022400009-9 «Разработка методологии компьютерного поиска мультитаргетных фармакологически активных соединений на основе множественного докинга и технологии сверточных нейронных сетей различной архитектуры».

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ НА ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕЛЕЗЕНКИ КРЫС

Пистрак Н.С., Бибик Е.Ю.

*ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России,
Луганск*

Актуальность. Актуальность исследования обусловлена необходимостью поиска новых безопасных противовоспалительных препаратов. Органометрические показатели селезенки крыс позволяют выявить негативные эффекты соединений на ранних этапах доклинических испытаний. Изучение влияния новых производных цианотиоацетамида с шифрами «TD-0331» и «F02-145» на селезенку необходимо для подтверждения его безопасности. Противовоспалительная активность данных соединений была подтверждена в фармакологических тестах.

Цель исследования. Оценить влияние новых производных цианотиоацетамида с шифрами «TD-0331» и «F02-145» на органометрические показатели селезенки крыс для подтверждения их безопасности как потенциальных противовоспалительных средств.

Материалы и методы. В эксперименте использовали 30 половозрелых самцов крыс массой 250-280 г. Крысы были разделены три группы поровну: первая группа – интактная; вторая группа – животные, получавшие производное цианотиоацетамида с шифром «TD-0331»; третья группа – животные, получавшие производное цианотиоацетамида с шифром «F02-145». Соединения применяли в дозе 2,5 мг/кг массы тела в течении 14 суток. Новые производные цианотиоацетамида были синтезированы на базе научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» ЛГУ им. В. Даля. под руководством заведующего лабораторией д.х.н., проф. Кривоколыско С.Г.

Результаты. Средние значения органометрических параметров селезенки крыс интактной группы: длина 32,33 мм, ширина 7,5 мм, толщина 4,17 мм, масса 706,67 мг. В группе «TD-0331» длина селезенки увеличилась с 32,33 до 33,33 мм (+3,09%, $p>0,05$), ширина возросла с 7,5 до 7,83 мм (+4,44%, $p>0,05$), толщина увеличилась с 4,17 до 4,67 мм (+12,00%, $p>0,05$), масса повысилась с 706,67 до 720 мг (+1,89%, $p>0,05$). В группе «F02-145» длина селезенки увеличилась с 32,33 до 34,7 мм (+7,32%, $p=0,08$), ширина возросла с 7,5 до 8 мм (+6,67%, $p>0,05$), толщина увели-

чилась с 4,17 до 4,67 мм (+12,00%, $p > 0,05$), масса повысилась с 706,67 до 726,67 мг (+2,83%, $p = 0,0692$).

Выводы. На основании проведённого исследования можно заключить, что введение производных цианотиоацетамида с шифрами «TD-0331» и «F02-145» в дозе 2,5 мг/кг массы тела в течение 14 суток не вызывает достоверных изменений органомерических параметров селезенки крыс по сравнению с интактной группой. Наблюдавшиеся незначительные увеличения органомерических параметров селезенки не достигли порога статистической значимости, что свидетельствует об отсутствии сколь-либо выраженного иммунодепрессантного эффекта. Таким образом, оба соединения демонстрируют благоприятный профиль безопасности в отношении селезенки, что позволяет рассматривать их как безопасные соединения для дальнейших доклинических исследований.

СКРИНИНГ ВЕЩЕСТВ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК МЕТОДАМИ IN SILICO И IN VITRO

Похлебин А.А., Пустынников В.Э., Болохов Н.С.

*ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Волгоград*

Актуальность. Хроническое системное воспаление, являясь одним из ключевых механизмов старения, способствует развитию возраст-ассоциированных заболеваний (López-Otín C., 2023). г-аминоасляная кислота (ГАМК) обладает противовоспалительным потенциалом, но её терапевтическое использование ограничено из-за низкой биодоступности (Tian J., 2023). Это создаёт необходимость в поиске новых производных ГАМК с улучшенными фармакокинетическими свойствами.

Цель исследования. Поиск и оценка противовоспалительных свойств новых производных ГАМК с использованием интегративного подхода, сочетающего методы компьютерного моделирования и экспериментальные исследования in vitro.

Материалы и методы. In silico скрининг библиотеки из 30 производных ГАМК с использованием: правила Липински (Lipinski's Rule of Five); интегрального показателя DrugScore ($> 0,5$); фармакофорного анализа Flexophore для оценки сходства с известными лигандами ГАМК-рецеп-

торов. Экспериментальная оценка *in vitro* на модели ЛПС-активированных перитонеальных макрофагов мышей: определение цитотоксичности (МТТ-тест); измерение продукции оксида азота (NO) под воздействием препарата сравнения (дексаметазона) и производных ГАМК с помощью реакции Грисса.

Результаты. По итогам *in silico* скрининга отобрано 10 соединений, соответствующих критериям Липински и имеющих DrugScore $\geq 0,5$. Фармакофорный анализ выявил высокое трёхмерное сходство пяти производных (Фенибут, Мефебут, Нейроглютам, РГПУ-238, Баклофен) с референсными лигандами ГАМК-рецепторов. *In vitro* тестирование показало, что все 5 соединений дозозависимо подавляют ЛПС-индуцированную продукцию NO. Фенибут, Мефебут, Нейроглютам, РГПУ-238 и Баклофен в концентрации 1 мкМ подавляли продукцию NO на 19,8%, 18,8%, 17,3%, 12,9 % и 14,8% в сравнении с ЛПС-контролем, соответственно; в концентрации 10 мкМ подавляли продукцию NO на 41,4%, 43,8%, 47,4%, 42,4% и 46,5% в сравнении с ЛПС-контролем, соответственно. Препарат сравнения Дексаметазон в концентрации 10 мкМ уменьшал выработку NO на 42,3%. Цитотоксического действия соединений в исследуемых концентрациях не выявлено.

Выводы. Комбинированное применение *in silico* и *in vitro* методов позволило успешно идентифицировать производные ГАМК с выраженной противовоспалительной активностью. Полученные данные подтверждают перспективность дальнейшего изучения данных соединений в качестве потенциальных агентов для коррекции хронического воспаления, ассоциированного со старением.

ЭКСПРЕССИЯ NF- κ B И IL-6 В РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ И ЕЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Пустынников В.Э., Похлебин А.А., Болохов Н.С.

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Волгоград

Актуальность. Диабетическая энцефалопатия – одно из тяжелых осложнений сахарного диабета (СД), в основе патогенеза которого лежит хроническое нейровоспаление. Ключевыми молекулярными модуляторами

ми этого процесса являются ядерный фактор транскрипции NF-κB, инициирующий воспалительный ответ, и интерлейкин-6 (IL-6) – один из его основных провоспалительных эффекторов. Пространственно-временные взаимоотношения в экспрессии этих маркеров в различных структурах головного мозга при СД остаются недостаточно изученными. Актуальными для изучения также являются производные ГАМК, проявляющие нейропротекторный эффект у животных с СД.

Цель исследования. Морфологическое изучение экспрессии NF-κB и IL-6 в различных отделах головного мозга стареющих крыс с экспериментальным СД 1 типа и оценка влияния на эти процессы ГАМК и ее производного сукцикарда.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 24 крысах линии Wistar. Модель длительного (7 месяцев) СД 1 типа индуцировали стрептозотоцином. Животные были разделены на 4 группы: интактные, крысы с СД без лечения, крысы с СД, получавшие аминалон (1000 мг/кг) или сукцикард (50 мг/кг) в течение 30 дней. Проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследование срезов головного мозга с антителами к NF-κB и IL-6 с последующей морфометрической оценкой относительной площади иммунореактивного материала. Статистическую обработку проводили с использованием непараметрических критериев.

Полученные результаты. Установлено, что при СД происходит более выраженная транслокация NF-κB в ядра нейронов гипоталамуса (вентромедиальное и аркуатное ядра), соматосенсорной коры на фоне снижения его цитоплазматической экспрессии. В отличие от этого, наиболее выраженное увеличение экспрессии IL-6 было зафиксировано в других областях – ретроспленальной и моторной коре головного мозга. Таким образом, маркеры инициации (NF-κB) и развития (IL-6) нейровоспаления демонстрируют различную топографическую локализацию. Фармакологическая коррекция как аминалоном, так и сукцикардом достоверно ослабляла выявленные изменения: снижала ядерную экспрессию NF-κB и уменьшала содержание IL-6 в коре, приближая показатели к уровню интактных животных.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о активации ключевых медиаторов нейровоспаления при диабетической энцефалопатии. NF-κB, как маркер инициации, активируется преимущественно в нейронах-сенсорах метаболического гомеостаза (гипоталамус), тогда как IL-6, маркер реализации воспаления, накапливается в ассоциативных зонах коры (ретроспленальная и моторная), что отражает последовательное распространение воспалительного каскада от первичных мишеней к эффекторным зонам

мозга. Нейропротекторный эффект производных ГАМК связан с их способностью подавлять данный каскад на разных уровнях, препятствуя как транслокации NF-κB, так и активации провоспалительного цитокина IL-6.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 24-25-00247.

ДОЗОЗАВИСИМОЕ ВЛИЯНИЕ НОВОГО АГОНИСТА A1 АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНУЮ ПРОВОДИМОСТЬ У КРЫС

Пшеничникова М.С.

*ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Волгоград*

Актуальность. При пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях в клинической практике применяется ограниченный спектр антиаритмических средств, одним из ключевых препаратов среди которых является аденозин. Его терапевтический эффект обусловлен активацией аденозиновых A1 рецепторов, локализованных преимущественно в предсердиях и атриовентрикулярном узле, что приводит к выраженному замедлению атриовентрикулярной проводимости и купированию тахикардии [Antonioli L., 2023]. Однако использование аденозина сопровождается рядом ограничений, связанных прежде всего с крайне коротким периодом его действия, что обуславливает кратковременность клинического эффекта [Qian Y, 2025]. Вследствие этого поиск новых соединений с более пролонгированным фармакологическим действием представляет собой актуальную задачу современной фармакологии. В этом контексте особый интерес представляет выявленное соединение Cl-Ala-OH-AR, обладающее высокой стимулирующей активностью в отношении A1 аденозиновых рецепторов.

Цель исследования – оценить влияние соединения Cl-Ala-OH-AR на показатели суправентрикулярной проводимости с помощью электрокардиограммы на крысах.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на наркотизированных хлоралгидратом крысах (350 мг/кг). Аденозин и соединение Cl-Ala-OH-AR вводили однократно перорально в дозах 1 и 0,1 мг/кг. Регистрацию ЭКГ осуществляли в течение 2 часов после введения препаратов с оценкой длительности зубца P и интервала PQ [Привалова И.Л., 2019].

Статистический анализ выполняли с использованием критерия Краскела–Уоллиса с посттестом Данна.

Результаты. При введении аденозина в дозе 1 мг/кг отмечалось достоверное удлинение зубца Р и интервала PQ уже с 10 минуты наблюдения. Максимальное удлинение зубца Р на 35% относительно исходных данных отмечалось на 15 минуте наблюдения и оставалось достоверно удлиненным до 90 минуты наблюдения. Удлинение интервала PQ отмечалось через 15 минут на 13% и сохранялось на повышенном уровне до 120 минут наблюдения ($p < 0,05$). При введении аденозина в дозе 0,1 мг/кг изменения зубца Р и интервала PQ были статистически не значимы. Достоверное удлинение зубца Р на 36% при введении соединения Cl-Ala-OH-AR в дозе 1 мг/кг регистрировалось начиная с 30 минуты и сохранялось до 120 минуты наблюдения ($p < 0,05$). Интервал PQ статистически значимо удлинялся на 16% также на 30 минуте наблюдения, и оставался достоверно отличным от исходных значений до 90 минуты наблюдения. В дозе 0,1 мг/кг, соединение Cl-Ala-OH-AR вызывал кратковременное, но статистически значимые удлинение зубца Р на 12% и интервала PQ на 10% относительно исходных данных на 30 минуте наблюдения.

Вывод. Соединение Cl-Ala-OH-AR в дозе 1 мг/кг по характеру влияния на зубец Р и интервал PQ не отличается от препарата сравнения – аденозина. В то же время при дозе 0,1 мг/кг Cl-Ala-OH-AR, в отличие от аденозина, вызывает статистически значимые изменения электрокардиографических параметров, что указывает на его потенциальную перспективность для дальнейшего изучения в качестве кардиотропного средства для коррекции предсердных аритмий.

ОПТИМИЗАЦИЯ МОДЕЛИ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ МЕТАНОЛОМ НА КРЫСАХ WISTAR

**Пшениčkова Д.А., Демидова Е.О., Проскурякова А.К.,
Немцева А.В., Остров В.Ф.**

*ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе
Санкт-Петербург*

Актуальность. Создание достоверной и воспроизводимой модели – один из важных этапов эксперимента, от которого напрямую зависит научная ценность и практическая применимость полученных результатов.

Экспериментальная модель должна отражать специфические проявления отравления, а развитие патологического процесса у лабораторных животных должно быть максимально схожим с развитием аналогичного процесса у человека. В научных источниках указаны различные концентрации метанола, используемого при моделировании острого отравления на крысах, а часто совсем не представлено данных об использованной авторами концентрации. Есть основания полагать, что высокие концентрации метанола способны вызывать ожоги слизистой, в результате чего изучение антидотов, а также средств симптоматической терапии становится не корректным.

Цель исследования. Изучить влияние различных концентраций метанола на слизистую желудка крыс при однократном внутрижелудочном введении.

Материалы и методы. Эксперимент проводили на половозрелых самцах крыс Wistar массой 200-234 г. Животных случайно распределили на 5 групп по 5 особей. Животным вводили метанол в дозе LD50 (11.0 – 12.1 г/кг). Группе 1 вводили 99% раствор метанола; группе 2 – 75%; группе 3 – 65%; группе 4 – 40%. Группе 5 вводили дистиллированную воду в максимальном объеме. Растворы метанола и воду вводили однократно внутрижелудочно. В ходе эксперимента крыс содержали в стандартных условиях. Некропсию производили через 30 минут после введения. Эвтаназию осуществляли методом декапитации. Производили вскрытие брюшной полости с последующей эвисцерацией желудка. Полученные органы фиксировали в 10% забуференном формалине. Окраску срезов производили гематоксилином-эозином. Изображения для микроскопии были получены при помощи сканирующего микроскопа Panoramic Midi. Оценку проводили при увеличении $\times 100$, $\times 400$.

Результаты. Метанол оказывает прямое раздражающее и прижигающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта. При этом 99% раствор метанола оказывает глубокий коагуляционный некроз, 75% и 65% растворы вызывают химический гастрит с элементами некроза и эрозий, сохраняется значительное прижигающее действие, но оно менее выраженное, чем при использовании наибольшей концентрации метанола. Преобладает воспалительная реакция тканей желудка на химический ожог. Метанол 40 % вызывает острый катаральный (поверхностный) или эрозивный гастрит с минимальными повреждениями.

Выводы. Установлена прямая зависимость характера и тяжести поражения слизистой оболочки желудка от концентрации введенного метанола. Использование 40% раствора для модели острого отравления является

оптимальной для изучения интоксикации метанолом и его метаболитов у крыс Wistar. При использовании спирта данной концентрации, происходит тяжелая общая интоксикация метанолом с минимальным прижигающим повреждением желудка, что позволит корректно оценивать эффективность симптоматической терапии и антидотов.

ПАЦИЕНТОЦЕНТРИЧНОСТЬ В ПЕДИАТРИЧЕСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Радькова Е.А., Петрова И.Н.

ООО «ОСТ»

Санкт-Петербург

В последние годы активно развивается пациенто-центричный подход в клинических исследованиях (КИ), основные положения которого также отражены в последней редакции GCP(R3) от 2025 г. Одной из призм рассмотрения данной концепции может быть аналогия с пирамидой Маслоу, предложенная в публикации Iersel et al., 2022, в которой авторы выделяют пять категорий пирамиды мотивации пациентов к участию в КИ. В нашей работе на основе практического опыта организации КИ рассматриваются возможности адаптации и применения данного подхода в педиатрических исследованиях.

«Удобство/комфорт» участия могут быть обеспечены минимизацией инвазивных процедур (например, сокращение частоты и объема заборов крови), рациональным графиком визитов и процедур, учитывающим интересы работающих родителей и учащихся, максимальной децентрализацией дизайна с проведением части процедур на дому или в удаленном формате (например, заполнение электронных опросников) и/или с использованием носимых цифровых устройств (шагомеры, пульсометры и т.д.). При опросах родители отмечают важность практической поддержки в ходе исследования: компенсация затрат на такси, доступ к парковке медицинского учреждения, комфортные условия нахождения в центре, в том числе организацию питания. «Положительный баланс польза/риск» от участия в КИ может быть достигнут эффективной коммуникацией родителя и ребенка (применимо для детей старшего возраста) с врачом-исследователем о рисках исследования, возможных нежелательных реакциях лекарственного препарата или инвазивных процедур исследования. «Социальное взаимодействие» – категория мотивации, отражающая социальный аспект участия в КИ. Примером такого взаимодействия могут быть специальные

сообщества родителей детей-участников КИ, организованные в социальных сетях или специально разработанной платформе. «Партнерство» в клинических исследованиях – признание опыта и знаний пациентов и пациентских организаций. Активное вовлечение родителей пациентов в обсуждение плана клинической разработки лекарственного препарата, внимание к интересам и потребностям детей-пациентов разных возрастных категорий, выражение благодарности и признательности родителям и детям за участие в КИ способствуют повышению доверия к результатам исследований и их своевременному внедрению в клиническую практику. «Альтруизм» – искреннее желание сделать свой вклад в разработку новых методов лечения и профилактики заболеваний – вершина пирамиды мотивации к участию в КИ. Высокая мотивация добровольцев-подростков участвовать в разработке новых вакцин против COVID-19 служит ярким примером данной категории.

Внедрение пациенто-центричных подходов при планировании и проведении педиатрических исследований имеет прямое влияние на скорость набора и соблюдение процедур протокола исследования, повышает качество получаемых данных, способствует своевременному внедрению в педиатрическую клиническую практику разрабатываемых лекарственных средств.

**ПРОГРАММНАЯ СИСТЕМА АНАЛИЗА
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ОРГАНОТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА МОДЕЛИ *Danio rerio***

**Резванов П.М., Варзиева В.Г., Апполонова Е.Г.,
Мусаева А.А., Уразова А.А.,
Смирнов М.И., Басханова С.Н., Шестакова К.М.,
Маркин П.А., Москалева Н.Е., Апполонова С.А.**

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Москва*

Актуальность. Современные подходы к разработке лекарственных препаратов (ЛП) требуют ускорения доклинических исследований при одновременном повышении их информативности и прогностической точности. Существенные финансовые и временные затраты на ранних этапах отбора соединений обуславливают необходимость внедрения альтерна-

тивных биологических моделей и цифровых инструментов анализа данных (Cornet, 2017). Одной из наиболее востребованных экспериментальных моделей является Danio rerio, которая сочетает генетическое и физиологическое сходство с млекопитающими, высокую воспроизводимость результатов и пригодность для масштабных скрининговых исследований (Kari, 2007).

Цель исследования. Разработать программное обеспечение (ПО) для анализа данных и прогнозирования органотоксичности лекарственных препаратов (ЛП) с использованием Danio rerio.

Материалы и методы. Исследование токсичности проводили на основе метаболомных изменений после воздействия ЛП в сочетании с поведенческими характеристиками и оценкой сердечной деятельности. Метаболомные исследования выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией. Поведенческие параметры регистрировали с применением аналитической платформы DanioVision и ПО EthoVision XT. Оценку кардиотоксических эффектов проводили методом цифровой микроскопии с последующим анализом в среде DanioScope.

Разработка ПО выполнена на языке программирования Python (версия 3.12) с использованием библиотек Streamlit, Pandas, Plotly и NumPy (Hau и др., 2024). Для выявления статистически значимых различий между группами рассчитывали p-value и показатель $\log_2(\text{Fold Change})$. Для прогнозирования токсичности использовали классификационные алгоритмы на основе логистической регрессии с обучением на экспериментальных выборках.

Результаты. В программный модуль интегрированы данные по частоте сердечных сокращений, двигательному и поведенческому ответу, а также метаболомным профилям Danio rerio после воздействия различных соединений. В отличие от существующих зарубежных решений, ориентированных преимущественно на отдельные физиологические параметры, разработанное веб-приложение реализует комплексный мультимодальный подход. Это позволяет сопоставлять функциональные и метаболические изменения и выявлять возможные механизмы кардио- и нейротоксического действия. Реализованы функции автоматической загрузки, очистки и нормализации данных, статистической обработки, построения графиков и формирования итоговых отчетов.

Выводы. Разработанное ПО обеспечивает комплексный автоматизированный анализ экспериментальных данных и прогнозирование органа-

токсичности лекарственных препаратов на основе совокупности поведенческих, физиологических и метаболомных показателей *Danio rerio*. Результаты апробации подтвердили корректность алгоритмов, устойчивость вычислительных процедур и практическую применимость интерфейса для исследовательских задач.

АНАЛИЗ СПЕРМИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ГРЫЗУНОВ С НАГРУЗКОЙ ДОКСОРУБИЦИНОМ

Родина А.В., Соломина А.С., Алексеев И.В.

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»*

Москва

Актуальность. Одна из проблем современной репродуктологии – мужское бесплодие. Она может быть рассмотрена как со стороны разработки и применения экспериментальных протоколов для оценки влияния лекарственных средств (ЛС) на мужскую фертильность, так и использования соединений с выявленными репротоксическими эффектами при фармакологическом скрининге и поиске средств коррекции или защиты мужских половых клеток. Доксорубин – химиотерапевтическое ЛС антрациклинового ряда, назначаемое при различных видах онкопатологий, в том числе мужчинам репродуктивного возраста при обязательном соблюдении контрацепции не менее трех месяцев после терапии. Сведения о дозовых эффектах доксорубина на спермиологические параметры репродуктивной системы самцов крыс весьма ограничены и неоднородны, что не позволяет сделать заключение о применении данного соединения в качестве модельного репротоксиканта в фармакологических исследованиях.

Цель исследования. Оценить влияние доксорубина в дозе 2 мг/кг на спермиологические параметры репродуктивной системы самцов крыс.

Материалы и методы. В качестве биологической тест-системы использовали половозрелых самцов крыс Wistar, случайным образом разделенных на две группы: контрольная (К) (n=7) и «ДОКС» (n=6). На 1, 8, 15 и 22 дни эксперимента (ДЭ) внутрибрюшинно крысам К вводили 0,9 % NaCl, а крысам ДОКС – доксорубин в дозе 2 мг/кг. На 28 ДЭ самцов декапитировали, извлекали семенники, выделяли сперматозоиды из хвостовой части эпидидимиса в среду DMEM/Ham's F-12, оценивали их подвижность, концентрацию и морфологию. Подвижность определяли с помощью ми-

микроскопа Nikon Eclipse E200LED (Япония) в негативном фазовом контрасте при увеличении 4× с вычислением доли прогрессивно и пассивно двигающихся, а также неподвижных клеток. Концентрацию оценивали в камере Маклера (Sefi Medical, Израиль). Морфологию сперматозоидов регистрировали при световой микроскопии (увеличение 20×) с вычислением доли патологических форм головки, шейки и хвостовой части сперматозоида. Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Манна-Уитни (статистическая значимость при $p < 0,05$).

Результаты. При межгрупповой оценке статистически значимых различий между группами К и ДОКС не выявлено, однако, наблюдаются тенденции к снижению доли прогрессивно подвижных сперматозоидов (К 22 % и ДОКС 11 %), увеличению доли неподвижных сперматозоидов (К 50 % и ДОКС 65 %) и снижению жизнеспособности сперматозоидов (К 50 % и ДОКС 35 %). В группе ДОКС показатели концентрации (~11 млн/мл) и морфологии (патологии головки ~ 3 %, патологии шейки ~ 6 %, патологии хвоста ~ 0 %) были равны показателям группы К.

Выводы. Доксорубин при внутривнутрибрюшинном введении в дозе 2 мг/кг не оказывает значимого влияния на показатели морфологии, концентрации, подвижности и жизнеспособности сперматозоидов крыс Wistar, однако два последних показателя имеют выраженную тенденцию к снижению.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России по теме №FGFG-2025-0003.

ОСОБЕННОСТИ НОЦИЦЕПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ И ПАТТЕРНОВ ПОХОДКИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛЬЮ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Рудак А.А., Жаворонок И.П.

*Институт физиологии НАН Беларуси
Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Сахарный диабет 2 типа (СД2) сопровождается развитием повреждений нервной системы. Наиболее распространенным нарушением, характеризующим течение СД2, является периферическая нейропатия, представляющая собой расстройство сенсорных нейронов, на ранних стадиях проявления которой пациенты обращаются с жалобами на покалывание, жжение и онемение в стопах. В связи с этим, оценка функ-

ционального состояния конечностей животных с СД2 является необходимым экспериментальным исследованием для дальнейшей возможности внедрения полученных результатов в клиническую практику.

Цель исследования. Изучить изменения ноцицептивных реакций и паттернов походки у крыс с экспериментальной моделью диабетической нейропатии.

Материалы и методы. Эксперименты выполняли на крысах самцах Вистар, весом 180-200 г, в условиях вивария Института физиологии НАН Беларуси. Экспериментальная диабетическая нейропатия (ДН) развивалась с 9-й по 13-ю недели в условиях моделирования лабораторным животным СД2 с применением высококалорийной диеты (ВКД) на протяжении 6 недель и последующей внутривнутрибрюшинной инъекцией стрептозотоцина в дозе 35 мг/кг на 7-й неделе. ВКД продолжали после инъекции препарата сроком до 11-й недели эксперимента. Измерение параметров ноцицептивных реакций (порог ноцицептивных реакций (ПНР) – тест «Randall-Selitto»; латентный период ноцицептивных реакций (ЛПНР) – тест «Hot plate»), взвешивание животных, концентрацию глюкозы в крови, а также анализ походки проводили по нечетным неделям эксперимента, сроком до 15-ой недели. Оценку паттернов походки выполняли на аппаратном комплексе CatWalk. Статистический анализ осуществляли в программе Statistica 12.

Результаты. Динамика массы тела у крыс с ДН была положительной. Прирост массы тела варьировался в количестве 17,06%, $p=0,016$ (5 нед); 15,49%, $p=0,032$ (7 нед); 8,83%, $p=0,422$ (15 нед). Концентрация глюкозы в крови крыс с ДН с 9-й по 15-ю недели эксперимента зарегистрирована в диапазоне 25 – 19 ммоль/л ($p<0,05$), что подтверждает формирование гипергликемии. Установлено выраженное развитие гипералгезии на термический и механический стимулы у животных с ДН, при котором показатели ПНР и ЛПНР продолжали оставаться на низком уровне до конца эксперимента: снижение значений на 9-й (ЛПНР – на 26,06%, $p=0,008$), 11-й (ЛПНР – на 37,65%; ПНР – на 15,60%, $p=0,008$) и 13-й неделях (ЛПНР – на 17,35%; ПНР – на 16,27%, $p=0,008$). Походка крыс с ДН сопровождалась асимметрией, которая характеризовалась изменением максимальной площади контакта и интенсивности отпечатка.

Выводы. Представленное исследование демонстрирует выраженные нарушения нервной проводимости при индукции экспериментального сахарного диабета 2 типа у лабораторных животных, что является обоснованием для дальнейших исследований с применением данной модели.

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО
ВЕЩЕСТВА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ
ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ: ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ СЕМЕННИКОВ И ЯИЧНИКОВ
В СООТВЕТСТВИИ С РИЛС (под ред. А.Н. Миронова)
Савватейкина А.И.
АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
Санкт-Петербург**

Изучение репродуктивной токсичности фармакологических веществ является частью доклинических токсикологических исследований. Оно включает в себя изучение влияния на репродуктивную функцию, а также изучение эмбрио- и фетотоксического действия в антенатальном и постнатальном периоде развития. Основным документом, несущим нормативную основу для проведения таких исследований, является «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» под ред. А.Н. Миронова, определяющее методические подходы для отечественных доклинических исследований. Описанные в нем методики позволяют получить объективные количественные данные, выявить дозозависимые эффекты и установить конкретную стадию гаметогенеза, являющуюся мишенью токсического воздействия. Однако традиционные методы ручной морфометрии остаются чрезвычайно трудоемкими и продолжительными, что ограничивает их применение в рутинной скрининговой оценке. Кроме того, основной трудностью их использования является ориентация на гистологию грызунов. Это может затруднять её прямое применение для других видов лабораторных животных ввиду существующих морфологических особенностей. В данной работе предпринята попытка учесть эти различия, а также разработать упрощенный алгоритм количественной оценки тканей репродуктивных органов, который позволит снизить временные затраты, сохранив при этом необходимый уровень точности и воспроизводимости результатов.

Количественную оценку состояния семенников и яичников в рамках доклинических исследований проводят по ряду морфологических показателей. Для сперматогенного эпителия определяют индекс сперматогенеза, среднее количество нормальных сперматогоний и относительное количество канальцев с 12-й стадией мейоза. Для яичников производят подсчет количества примордиальных фолликулов и фолликулов с одним слоем гранулезных клеток, фолликулов с двумя и более слоями грану-

лезных клеток, зрелых фолликулов, атретических тел и атрезирующих фолликулов, желтых тел, а также общее количество генеративных форм. Таким образом, обеспечивается выявление и объективная количественная характеристика повреждающего действия испытуемого вещества или фактора на процесс сперматогенеза и овогенеза, идентификация дозозависимых гистопатологических изменений, определение конкретной стадии, которая является мишенью для токсического воздействия, установление пороговой и критической (LOAEL) дозы по репродуктивной системе, а также получение данных для понимания возможного механизма токсического действия.

Использование предложенных методик морфометрического анализа не пересматривает принципы «Руководства» А.Н. Миронова, а обогащает уже имеющийся методологический запас современными подходами к количественной оценке и гистологическому анализу. Это позволит ускорить и упростить процесс подсчета необходимых структур, а также осуществлять полноценные исследования по репродуктивной токсичности на большинстве видов лабораторных животных, не являющихся грызунами, в качестве второго вида животных в соответствии с ЕЭК № 202 от 26.11.2019 г. без потери достоверности и воспроизводимости результатов.

ВЛИЯНИЕ ГСБ-106 НА ПОВЕДЕНИЕ ГРЫЗУНОВ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ РАССТРОЙСТВОМ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА Савинкова Е.В., Капица И.Г.

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»
Москва*

Актуальность. Расстройство аутистического спектра (РАС) проявляется трудностями в социальном взаимодействии, повторяющимися или ограниченными паттернами поведения, характеризуется высокой коморбидностью и ассоциируется с дисфункцией BDNF-зависимых сигнальных путей. В этом контексте изучение миметика BDNF ГСБ-106 в экспериментальных моделях РАС представляет высокую значимость.

Цель исследования. Оценить влияние ГСБ-106 на поведенческие показатели мышей BALB/c с моделью РАС, вызванной постнатальным введением вальпроата натрия.

Материалы и методы. Самцам и самкам мышей BALB/c вальпроат натрия (ВН) вводили подкожно на 14-й день постнатального развития (P14). Соединение ГСБ-106 вводили в дозе 2 мг/кг (с P15, интрагастрально, ежедневно). Поведенческое тестирование проводили с P22 по P54, оценивая изменение двигательной активности и координации движений, выраженность тревожности и стереотипии в тестах «Вертикальный стержень» (P22-P27), «Актометр» (P39), «Открытое поле» (P40-P41), «Приподнятый крестообразный лабиринт» (P42) и «Апоморфиновая вертикализация» (P54).

Результаты. Постнатальное введение ВН мышам BALB/c статистически значимо нарушало координацию движений и уменьшало двигательную активность в тестах «Вертикальный стержень», «Открытое поле», «Актометр», снижало выраженность габитуации при повторном предъявлении установки «Открытое поле», увеличивало тревожность в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» и усиливало стереотипию в тесте «Апоморфиновая вертикализация» как у самцов, так и у самок по сравнению с показателями соответствующих контрольных групп. Соединение ГСБ-106 уменьшало время спуска у самцов мышей с моделью PAC в 2,0-3,5 раз ($p \leq 0,05-0,01$), у самок – в 2,8-6,1 раз ($p \leq 0,05$) в тесте «Вертикальный стержень» и повышало в 1,9 раза ($p \leq 0,05$) двигательную активность у самок в тесте «Актометр» по сравнению с группой «ВН». ГСБ-106 вызывал выраженную габитуацию в тесте «Открытое поле» у самцов мышей с моделью PAC, что проявлялось снижением в 5,0 раза ($p \leq 0,01$) числа перемещений при повторном предъявлении установки относительно группы «ВН». Соединение ГСБ-106 уменьшало тревожность у самцов мышей с моделью PAC, что выразилось в росте в 2,8 раза ($p \leq 0,01$) числа свешиваний с открытых рукавов приподнятого крестообразного лабиринта. Кроме того, соединение ГСБ-106 снижало в 2,1 раза ($p \leq 0,001$) и в 1,8 раза ($p \leq 0,01$) число стереотипных проявлений у самцов и самок мышей с моделью PAC, соответственно в тесте «Апоморфиновая вертикализация» по сравнению с соответствующими показателями групп «ВН».

Выводы. ГСБ-106 оказывает корректирующее влияние на поведение мышей BALB/c с моделью PAC, вызванного постнатальным введением вальпроата натрия, снижая тревожноподобное поведение и стереотипию, нормализуя двигательную активность и уменьшая нарушения координации, а также улучшая неассоциативное обучение. Полученные данные указывают на возможность дальнейших исследований ГСБ-106 как кандидата для терапии PAC. Работа выполнена в рамках госзадания №FGFG-2025-0009.

ДИПЕПТИДНЫЙ МИМЕТИК НЕЙРОТРОФИНА-3 ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ СНИЖАЕТ БОЛЕВУЮ РЕАКЦИЮ НА МОДЕЛИ СОМАТО-ВИСЦЕРАЛЬНОЙ БОЛИ У МЫШЕЙ

Савушкина С.К., Иванова Е.А., Васильчук А.Г.,
Сазонова Н.М., Колик Л.Г.

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»
Москва*

Актуальность. Согласно экспериментальным данным, представитель семейства нейротрофинов нейротрофин-3 (NT-3) при взаимодействии с TrkC-рецепторами оказывает противоболевое действие [Wilson-Gerwing T.D., 2005]. Создание препаратов на основе полноразмерных нейротрофинов ограничено их макромолекулярной природой и низкой биодоступностью. При разработке биологически стабильных низкомолекулярных миметиков NT-3 сконструирован и синтезирован димерный дипептидный миметик NT-3 гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-аспарагинил-L-аспарагина) (соединение ГТС-301), который, подобно NT-3, активирует TrkC-рецепторы [Гудашева Т.А., 2022] и проявляет антиноцицептивный эффект в условиях термической стимуляции при парентеральном введении [Колик Л.Г., 2025].

Цель исследования. Оценить анальгетическую активность ГТС-301 в условиях химической стимуляции у мышей при пероральном введении.

Материалы и методы. Анальгетическую активность ГТС-301 изучали в тесте «уксусные корчи» (модель сомато-висцеральной боли) на самцах мышей ICR массой 24–29 г. (n=163). Корчи вызывали 0,9% раствором уксусной кислоты (10 мл/кг) при внутрибрюшинном введении, регистрацию которых проводили в течение 15 мин с момента введения альгогена. Эффективность ГТС-301 в сравнении с диклофенаком натрия (10 мг/кг) оценивали по снижению числа корчей относительно контрольной группы, которой вводили носитель – 1% крахмал. На 1 этапе регистрировали эффект ГТС-301 (0,01–20 мг/кг) за 1 ч до введения альгогена, на 2 этапе – эффект ГТС-301 (0,5–5 мг/кг) за 2 ч до введения уксусной кислоты.

Результаты. ГТС-301 при введении за 1 ч до химической стимуляции дозозависимо ослаблял болевую реакцию. Статистически значимое снижение числа корчей у мышей отмечено при введении ГТС-301 в дозах 0,5, 1, 2,5, 5 и 10 мг/кг соответственно на 22,4%, 23,6%, 35,8%, 37,1% и

28,7%. Эффект ГТС-301 в указанных дозах был сопоставим с действием диклофенака натрия, подавлявшего болевую реакцию на 29,5%. ГТС-301 при введении дозах 0,01, 0,1 и 20 мг/кг значимого влияния на болевую реакцию не оказывал. ГТС-301 при введении в дозах 0,5-5 мг/кг за 2 ч до химической стимуляции статистически значимо подавлял болевую реакцию мышей на 23,8-27,0%, не уступая по эффективности диклофенаку натрия, снижавшего боль на 23,8%.

Выводы. ГТС-301 при пероральном введении за 1 ч и 2 ч до альгогена проявляет противоболевой эффект на модели сомато-висцеральной боли у мышей ICR, по выраженности не уступающий действию диклофенака натрия, что позволяет рассматривать новый дипептидный миметик NT-3 в качестве перспективного соединения для модуляции болевой реакции.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGFG-2024-0001.

СОПОСТАВЛЕНИЕ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НАДРОПАРИНА КАЛЬЦИЯ У КРОЛИКА И ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПОДКОЖНОМ ВВЕДЕНИИ

**Салопонова А.Е., Фаустова Н.М., Косман В.М.,
Карлина М.В., Дадали Ю.В, Макаров В.Г.,
Макарова М.Н.**

*АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»
Санкт-Петербург*

Актуальность. Сопоставление фармакодинамических профилей (суррогатных маркеров фармакокинетики) препаратов, на основе гепаринов, у животных и человека имеет важное значение для оценки релевантности модели в доклинических исследованиях (ДКИ).

Цель исследования. Сопоставление фармакодинамических параметров надропарина кальция при однократном подкожном введении для оценки возможности использования кроликов как тест-системы в ДКИ препаратов низкомолекулярных гепаринов (НМГ).

Материалы и методы. Объект исследования – препарат Надропарин кальция, раствор для инъекций 9500 МЕ анти-Ха/мл (ФГУП «Московский Эндокринный Завод», Россия). В качестве тест-системы было использовано шесть половозрелых самцов кроликов Советская шиншилла (Миронов А.Н., 2012).

Определение анти-Ха и анти-Па активности НМГ и содержания ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) в образцах плазмы крови кролика выполнено с применением коммерчески доступных наборов реагентов (НПО «Ренам», Россия; Cloud-Clone Corp., Китай) по предварительно валидированным биоаналитическим методикам. Основные фармакодинамические параметры: максимальная активность или концентрация (A_{max} или C_{max}), время достижения максимальной активности или концентрации (T_{max}), площадь под кривой «активность (концентрация)-время» (AUC), период полувыведения ($T_{1/2}$) рассчитаны внемоделным методом статистических моментов и выполнено их дальнейшее сопоставление с данными для человека (Косман В.М. и др., 2023) с применением параметрических (двухвыборочный t-тест для средних с поправкой Уэлча) и непараметрических (тест Манна-Уитни) методов.

Результаты. Для анти-Ха активности НМГ после однократного подкожного введения исследуемого препарата выявлены сопоставимые значения для параметров A_{max} (около 0,9 МЕ/мл), AUC₀₋₂₄ (около 4,5 ч×МЕ/мл), $T_{1/2}$ (около 5 ч) и статистически значимые отличия между кроликом и человеком только для параметра T_{max} (около 1,3 и 4,5 ч, соответственно). Более короткое время достижения A_{max} у кроликов может быть связано с анатомическими особенностями строения кожи (Гущин Я.А., Ковалева М.А., 2019).

Для анти-Па активности после введения исследуемого препарата у кроликов и человека во многих случаях получены значения близкие к нулю, что свидетельствует о колебаниях данного фактора вокруг базового уровня (около 0,05-0,2МЕ/мл).

Концентрации TFPI после введения тестируемого препарата для кроликов значительно ниже (около 1,9 и 70,2 нг/мл, соответственно), однако значения T_{max} (около 0,5 ч) и $T_{1/2}$ (около 5 ч) сопоставимы с человеком.

Выводы. Кролики являются адекватной экспериментальной моделью для изучения фармакокинетики препаратов, обладающих гепариноподобным действием, которая даёт возможность получить фармакокинетический/фармакодинамический профиль препаратов, сопоставимый с человеком и рассчитать необходимые фармакокинетические параметры. Подобные исследования могут позволить оптимизировать планирование ДКИ и клинических исследований.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ КЛОЗАПИНА И СОВРЕМЕННЫХ АНТИПСИХОТИКОВ У БОЛЬНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ КОМОРБИДНОЙ С ХИМИЧЕСКИМИ АДДИКЦИЯМИ

Селиванов Г.Ю., Бохан Н.А., Отмахов А.П., Бизина Л.Н.

НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томский НИМЦ»;

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

СПб ГКУЗ «ПБ Святого Николая Чудотворца»

Томск; Санкт-Петербург

Актуальность. Исследование эффективности применения клозапина с атипичными антипсихотиками у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией коморбидной с аддикциями, является актуальным для улучшения клинического прогноза данного заболевания.

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность комбинированной терапии клозапином с частичными агонистами дофаминовых рецепторов при терапевтически резистентной шизофрении коморбидной с химическими аддикциями в сравнении с другими атипичными антипсихотиками.

Материалы и методы. В период с 2018 по 2026 год было проведено исследование на базе психиатрических клиник районов Северо-Запада, Сибири и Урала России. Были обследованы 474 пациентов (250 мужчин и 224 женщин) молодого возраста, страдающих терапевтически резистентной формой параноидной шизофрении: 82 не имели аддикций, оставшиеся 392 страдали от зависимостей (106 – алкоголя, 96 – каннабиноидов, 93 – опиоидов и 97 – психостимуляторов). Пациенты были разделены на группы, получавшие комбинированную терапию клозапином с карипразином (n=84), луразидоном (n=84), арипипразолом (n=79), рisperидоном (n=85), оланзапином (n=71) или брекспипразолом (n=71). Для оценки состояния пациентов применялись шкалы CGI, GAF, PANSS, SANS. Оценка проводилась на 2-й и 6-й неделях комбинированной терапии.

Результаты. Сравнительный анализ эффективности терапии показал сопоставимые результаты по шкалам CGI и GAF, но выявил различия между терапевтическими группами по шкалам PANSS и SANS. Совместное использование клозапина и карипразина в рамках 6-недельной терапии демонстрирует наиболее заметный эффект в отношении смягчения негативных симптомов шизофрении по сравнению с другими комби-

нациями, уменьшает вероятность повторных госпитализаций.

Выводы. При проведении комбинированной терапии клозапином в сочетании с другими атипичными антипсихотиками наблюдается более выраженный антипсихотический эффект на этапе госпитальной терапии больных терапевтически резистентной шизофренией, как зависимых, так и независимых от психоактивных веществ. Наиболее эффективной оказалась комбинация клозапина с карипразином, далее по иерархии следовал луразидон, антипсихотический эффект умеренной степени выраженности продемонстрировали рисперидон, арипипразол и оланзапин, в то время как сомнительный эффект был отмечен при комбинации с брекспипразолом. Отличительной особенностью сочетания клозапина и карипразина является более выраженное воздействие на негативную симптоматику шизофрении, в меньшей степени это отмечалось для клозапина в комбинации с луразидоном. Комбинированная терапия с карипразином повышает стабильность ремиссий и снижает риск регоспитализаций, косвенно способствуя снижению частоты употребления психоактивных веществ.

**АНАЛИЗ ДАННЫХ АКТИВНОСТИ МЫШЕЙ
ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЭФФЕКТОВ НЕЙРОХИМИЧЕСКОЙ
РЕГУЛЯЦИИ МЕТОДАМИ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ**
**Семёнова В.В., Другова С.В., Машкин М.М.,
Васильев А.В., Григорян А.П., Андреев-Андриевский А.А.**
*ГНЦ РФ – ИМБП РАН
Москва*

Исследование механизмов центрального действия фармакологических веществ в доклинических моделях требует длительных и часто инвазивных подходов, что делает актуальными методы оценки нейрохимической регуляции на основе поведенческих данных. Активность животного — высокоинформативный показатель его физиологического состояния, часто регистрируемый в классических поведенческих тестах. В последние годы данные автоматизированного фенотипирования лабораторных животных, включая показатели активности, всё чаще рассматриваются как инструмент изучения состояния организма, в том числе в доклинических исследованиях. Наиболее распространенная цель таких подходов — снижение требуемых человеческих ресурсов и повышение частоты

регистрации данных. Однако кратное увеличение объёма и сложности получаемых данных принципиально расширяет область их применения, делает возможным применение методов машинного обучения. В этом случае модели, обученные на данных активности при известных физиологических состояниях, могут использоваться не только для описательного анализа, но и как самостоятельный минимально инвазивный инструмент, позволяющий связывать наблюдаемую активность с функциональным состоянием организма.

В предыдущих этапах работы мы исследовали данные активности мышей при модуляции уровня половых стероидов и показали, что на них можно с высокой точностью классифицировать физиологические состояния, включая пол и гормональный статус. В настоящем исследовании данный подход был перенесён на более сложную задачу — изменение нейрохимической активности. Для этого были использованы данные автоматизированного фенотипирования, полученные в системе Phenomaster при введении фармакологических веществ: биперидена, мекамиламина, дигидрексидина.

Показавшая высокую точность на предыдущем этапе схема анализа, при проверке на задаче классификации фармакологических групп находилась на уровне случайного угадывания на полном суточном временном ряде (ассурасу около 0.25, ROC AUC около 0.5). Качество классификации возрастало при ограничении анализа временным окном, соответствующим фазе максимального действия введённых веществ (ассурасу до 0.38, ROC AUC до 0.62).

В ответ на выявленные ограничения в рамках работы была разработана модульная архитектура анализа данных активности, основанная на эмпирических подходах, уже используемых в исследованиях поведения животных. Она предполагает использование нескольких представлений одних и тех же данных активности (временные ряды, траектории, эпизоды, пространственные распределения) и поэтапное извлечение информативных характеристик, отражающих динамику, сложность и организацию поведения. Мы предполагаем, что использование таких характеристик в качестве входных данных для моделей машинного обучения позволит повысить чувствительность и качество распознавания физиологических состояний, в том числе при анализе сложных и временно локализованных эффектов нейрохимической регуляции.

**ДИЗАЙН И ОЦЕНКА ТАРГЕТНЫХ СТРАТЕГИЙ
ВОЗДЕЙСТВИЯ НА КАСКАД PI3K/AKT/mTOR
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНОГО
МОДЕЛИРОВАНИЯ**
**Скрыльникова М.А., Миколайчук О.В., Петухова Н.В.,
Молчанов О.Е.**

*ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России
Санкт-Петербург*

Актуальность. Прогрессирование диссеминированных солидных опухолей и развитие резистентности к системной терапии обуславливают необходимость разработки прецизионных таргетных стратегий. Сигнальный каскад PI3K/Akt/mTOR, как фундаментальный регулятор метаболизма и выживания клеток, представляет собой сложную многоуровневую систему с развитыми обратными связями. Генетические и эпигенетические нарушения компонентов данного пути, включая активирующие мутации в гене PIK3CA, утрату функции PTEN и гиперактивацию Akt и mTOR, выявляются при широком спектре злокачественных новообразований и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и устойчивостью к терапии. Исследование белков данного пути в комплексе с малыми молекулами требует применения методов компьютерного моделирования для идентификации оптимальных точек ингибирования и прогнозирования фармакологического эффекта.

Цель исследования. Проверка эффективности пиримидинового скаффолда для последующей разработки таргетного препарата из группы селективных ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) *in silico*.

Материалы и методы. Методом фрагментарного дизайнера по фармакофору был получен биоизострический скаффолд на основе триазина и пиримидина. С целью оценки аффинности производных скаффолда с различными группами в каталитическом сайте PI3K использовался молекулярный докинг по методу индуцированного соответствия (Induced-Fit Docking, IFD) пакета Schrödinger (Schrodinger Suites 2022-1). Рецептор PI3K α с ко-кристаллизованным лигандом (PDB ID 7K6M) использовали для задания центроида остатков с размерами расчетной ячейки 20 Å. Структура PI3K β была сгенерирована по гомологии на основе PDB ID 4BFR. Стабильность полученных комплексов проверялась методом молекулярной динамики в пакете Desmond в течение 250 нс в физрастворе.

Результаты. По результатам молекулярного моделирования в динамике ряд соединений, содержащих триазиновый каркас проявили высокую стабильность в активном центре РІЗК α . В ходе моделирования наблюдались отдельные временные флуктуации для некоторых соединений: смещались внутри связывающего кармана, стремясь занять более выгодное положение. Аффинность молекул в течение динамики была измерена методом ММ-GBSA, где было показано, что 4 соединения продемонстрировали энергию связывания с РІЗК α и РІЗК β выше, чем у известных ингибиторов. При этом выбранные структуры проявляли высокую стабильность в ходе симуляции (оставались в пределах активного сайта, а среднеквадратичное отклонение (RMSD) не превышало 2Å). Основными взаимодействующими остатками стали Val851 и Lys802, образующие водородные связи с морфолиновым фрагментом во 2-м и 4-м положении триазинового скаффолда в комплексе с РІЗК α .

Выводы. Были выявлены перспективные молекулы-кандидаты, которые продемонстрировали высокую аффинность к РІЗК. Дальнейшие структурные модификации, направленные на удлинение или функционализацию активных фрагментов, могут повысить стабильность и аффинность его связывания с белками РІЗК.

Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (Государственное задание 1024021500062-3-3.2.21;3.1.5;1.6.4).

**РЕПАРАТИВНЫЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПЕПТИДОВ
ПРИ ТОКСИЧЕСКОЙ ГЕПАТОПАТИИ**
**Смахтина А.М., Чуланова А.А., Маль Г.С., Бобынцев И.И.,
Мишина Е.С., Смахтин М.Ю., Данилевский А.С.**
*ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России
Курск*

Актуальность. Несмотря на большой арсенал гепатопротекторных средств, присутствующих на фармацевтическом рынке, проблема высокой распространенности патологии печени среди населения России остается актуальной. За последние 20 лет отмечено увеличение количества пациентов, страдающих заболеваниями данного органа (Балукова Е.В., 2018). Изучение субстанций, потенциально обладающих гепатопротекторной ак-

тивностью, остается актуальным.

Регенерация печени регулируется иммунной системой (Плеханов А.Н., Товаршинов А.И., 2020), поэтому применение иммуномодулирующих препаратов может быть целесообразным. Иммуномодулятор тимоген является дипептидом. Лекарственные препараты пептидной природы обладают низкой устойчивостью к протеолизу, что снижает их эффективность. Биологическую стабильность пептида можно повысить модификацией первичной молекулы D-аминокислотами (Deigin V.I. et al., 2022).

Цель исследования – установить репаративные и антиоксидантные эффекты тимогена и его экспериментальных аналогов при гидразиновой гепатопатии.

Материалы и методы. Крысы-самцы Вистар (n=40) были разделены на 5 групп. Поражение печени моделировали внутрибрюшинной инъекцией солянокислого гидразина. Отравление проводили однократно. Использовали аналоги, отличающиеся от тимогена добавлением D-аланина (D-Ala) к N- или C-концу молекулы. На основании наших предыдущих исследований (Чуланова А.А. и др., 2024) были определены увеличенные в сто раз эквимольные дозы тимогена (100 мкг/кг) и аналогов (120 мкг/кг). Пептиды вводили 5 дней внутрибрюшинно. На гистологических срезах печени оценивали митотический индекс (МИ). В гомогенате печени спектрофотометрически определяли активность каталазы.

Результаты. Выявлено развитие зернистой дистрофии при интоксикации солянокислым гидразином. В контрольной группе на фоне отравления не установлено статистически значимого понижения МИ. Тимоген и его аналоги значительно увеличивали МИ ($p < 0,05$). В изучаемых дозах наиболее эффективно стимулировал пролиферацию гепатоцитов аналог, модифицированный D-Ala с C-конца пептида.

Гепатотропный яд индуцировал снижение активности каталазы в гомогенате печени ($p < 0,05$). В стократно повышенных дозах пептиды сопоставимо повышали данный показатель. В предыдущих исследованиях отмечено, что тимоген и его аналоги в малых и десятикратно увеличенных дозах оказывают антиоксидантное и репаративное действие (Чуланова А.А. и др., 2024, 2025). При сравнении данных исследований установлено, что при стократно увеличенных дозах усиление эффектов отсутствует, что, вероятно, связано с механизмом обратной отрицательной связи. В разных дозах наиболее выраженные эффекты оказывал аналог с модификацией C-конца молекулы.

Выводы. Таким образом, при увеличении разовой дозы в сто раз усиления биологической активности тимогена и его аналогов при гидрази-

новой гепатопатии не установлено. Для дальнейшего исследования предлагается использовать аналог, модифицированный D-аланином с С-конца пептида, в малых и десятикратно увеличенных дозах.

ВЫЯВЛЕНИЕ И КОРРЕКЦИИ ФЕТОПАТИЙ. ПРОБЛЕМА БЕЗ ОКОНЧАТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ Соломина А.С.

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»
Москва*

Плодный период развития, начиная с 9 недели беременности, характеризуется завершенным органогенезом и затухающим гистогенезом. Воздействие тератогенов в этом периоде вызывает фетопатии, которые проявляются изменениями топографии органов, ферментопатиями, метаболическими отклонениями и проч. В отдельную группу выделяют фетопатии функционального характера, которые возникают в результате нейротоксических воздействий на поздних беременности. Подобные нарушения зачастую выпадают из внимания в раннем постнатальном периоде, так как манифестируют отсроченно в виде поведенческих и когнитивных нарушений. В свою очередь, когнитивные отклонения различной степени выраженности, такие как синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства аутистического спектра, нарушения мелкой моторики, увеличение времени реакции, дефицит обучаемости и памяти «вырастают» в значимые медицинские и социальные проблемы, так как вопросы выявления, предупреждения и коррекции таких фетопатий остаются нерешенными. Существенный вклад в проблему функциональных фетопатий вносят лекарственные средства, особенно учитывая масштабность, регулярность и длительность их применения. ЛС могут оказывать нейротоксическое воздействие на развивающиеся структуры мозга, что влечет за собой нарушение памяти, внимания, пространственной ориентированности, обучения, исполнительных функций, IQ, координации движений, тревожности, социального восприятия и т.д. Несмотря на соблюдение требований по оценке безопасности ЛС в рамках доклинических и клинических испытаний, продолжает оставаться нерешенным вопрос о повышении эффективности нейротоксикологических исследований в области репродуктивной и онтогенетической токсичности (РИОТ). Эта

проблема возникает, во-первых, из-за различий в формировании ЦНС у человека и модельных животных, а во-вторых, по причине существенных физиологических особенностей в строении мозга человека и лабораторных грызунов. И, соответственно, функции, подлежащие оценке в рамках исследования нейротоксичности того или иного ЛС (мочиспускание, слюноотделение, подергивание ушей, движение вибриссов, постановка лапы и проч.), не затрагивают уязвимые области мозга человека, связанные с обучением, памятью, исполнительными функциями. Одним из вариантов решения этого вопроса представляется повышение эффективности нейроповеденческих исследований в рамках РИОТ. Это возможно при адекватном выборе методов тестирования, оценивающих функции, аналогичные тем, которые подвержены нарушениям у человека, а также при пересмотре и модификации режимов введения ЛС согласно стандартным протоколам с учетом принципиальных различий в сроках созревания ЦНС человека и экспериментальных животных. Вопросы, затронутые в докладе, проиллюстрированы примерами собственных исследований.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России по теме №FGFG-2025-0003.

ОЦЕНКА СОЕДИНЕНИЙ С ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ НА МОДЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РЕЖИМЕ СКРИНИНГА Соломина А.С., Качалов К.С.

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»
Москва*

Актуальность. Метаболическим синдромом (МС) страдает 3% детей и 5% взрослого населения по всему миру, кроме того МС, прогрессируя с возрастом, диагностируется у 40 % людей в 50-60 лет. МС проявляется метаболическими нарушениями и опасен жизнеугрожающими осложнениями (инфаркт миокарда, ишемический инсульт и проч.). Низкая комплаентность пациентов с МС начальной стратегии терапии (снижение веса диетотерапией и упражнениями) ставит задачу по подбору медикаментозных подходов для коррекции основных метаболических нарушений с использованием биомодели с патогномичными симптомами МС.

Цель исследования. моделирование МС у мышей линии СВА/Лас обоего пола высококалорийной диетой и тилоксаполом с последующей скрининговой оценкой способности миметика фактора роста нервов ГК-2 снижать нарушения углеводного и липидного профиля по сравнению с референтными препаратами метформин и глимепиридом.

Материалы и методы. МС моделировали сочетанием ВКД длительно-стью три месяца и внутривентрально-инъекциями неонотенно- сурфактанта тилоксапола в дозе 200 мг/кг каждые 72 часа в последний месяц ВКД. Контрольная группа содержалась на стандартном корме и воде, получая инъекции фосфатно-солевой буфера в аналогичные тилоксаполу сроки введения. Метформин и глимеперид в дозах 250 мг/кг и 4 мг/кг в 1 % растворе крахмала и пептидный миметик ГК-2 в дозе 10 мг/кг в водном растворе вводили перорально ежедневно начиная с третьего месяца ВКД параллельно с началом введения тилоксапола. Через три месяца у мышей регистрировали массу тела, уровень глюкозы натощак, нарушение толерантности к глюкозе, уровень триацилглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП). Данные статистически обрабатывали с применением демоверсии программы GraphPad Prism.

Результаты. Спустя три месяца у мышей воспроизводились патогномоничные симптомы МС: увеличивалась масса тела, повышалась гликемия натощак и нарушалась толерантности к глюкозе, возрастал уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП. Глимепирид и метформин снижали только нарушения углеводного обмена, при этом наиболее выраженным гипогликемическим эффектом обладал глимепирид, в дополнение к этому снижающий массу тела самцов мышей. Пептидный миметик ГК-2 с цитопротекторными и антиоксидантными свойствами, ранее показавший гипогликемическую активность в биомодели СТЗ-диабета, эффективно устранял гипергликемию и нарушение толерантности к глюкозе у самок и самцов мышей, снижал вес самок мышей и уровень атерогенного холестерина ЛПНП у самцов мышей.

Выводы. Предложенная модель МС воспроизводится в относительно короткие сроки, соответствует основному и дополнительным критериям МС согласно клиническим рекомендациям и, таким образом, перспективна в целях фармакологического скрининга, в частности дальнейшего исследования способности оригинального соединения ГК-2 корректировать метаболические нарушения.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России по теме №FGFG-2025-0003.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА ПРОТЕКЦИИ И РИСКА

Сорокина Ю.А., Мосина А.А., Ловцова Л.В.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Нижний Новгород

Введение. Неврологические и когнитивные осложнения сахарного диабета являются одними из самых распространенных и инвалидизирующих наряду с сердечно-сосудистыми поражениями. Стратегия терапии кардиоваскулярных патологий в большинстве случаев в соответствии с клиническими рекомендациями, в том числе и при сахарном диабете, включают применение статинов. По некоторым опубликованным результатам статины потенциально ответственны как за транзиторные когнитивные нарушения, так и за уменьшение риска нейродегенеративных заболеваний, в том числе и деменции. Предполагаемые механизмы для каждого из этих эффектов, вероятно, не зависят друг от друга и могут происходить одновременно.

Цель исследования. Выявить частоту распространения и потенциальные риски неврологических и когнитивных нарушений, связанных с полиморфизмом гена КОМТ, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих аторвастатин.

Материалы и методы. После подписания добровольного информированного согласия в исследование включили 242 пациента. Определялся однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) гена СОМТ при помощи ПЦР в реальном времени (ООО НПФ «Литех»). Результаты. В результате исследования исследуемую группу составили женщины 70%, мужчины – 30%, медиана (Ме) возраста составила 64 (58;69) лет, длительность заболевания СД 2 типа 14,5 лет (Ме 8,5;21), дозировку аторвастатина 20 мг получали 52% пациентов, дозировку 40 мг получали 48% пациентов. При определении полиморфизма гена Val158Met в гене СОМТ получено GG – 26,7%; AA– 25,6%; GA– 47,8%. При этом дозировку 40 мг получали 90,5% пациентов, которые являлись носителями аллеля G ($p < 0,001$).

Выводы. При сниженной активности полиморфизм фермента КОМТ (ген СОМТ аллель А) может приводить к накоплению дофамина и из-

быточную тревожность, а повышенная активность (аллель G) способен приводить к выраженному снижению когнитивной активности и более выраженному негативному воздействию лиофильных статинов (аторва-статин) у пациентов с сахарным диабетом с высоким риском диабетической энцефалопатии. жирорастворимые статины проникают через гемато-энцефалический барьер, воздействуя на когнитивные функции, в то время как гидрофильные – нет. При отсутствии риска развития деменции и паркинсонизма, вероятно, следует отдавать предпочтение водорастворимым статинам при носительстве аллеля G у пациентов с сахарным диабетом и кардиоваскулярным риском.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МАЛОБЕНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Спасенкова О.М., Ли А.О., Анисимова Н.А., Кириллова Н.В.
ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России
Санкт-Петербург

Целью исследования являлось изучение влияния производного малоновой кислоты (4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия), малобена на уровень глюкозы крови животных при экспериментальном стеатозе печени и гипергликемии.

Материалы и методы исследования. Объектами изучения являлись экспериментальное соединение – малобен и вещество сравнения, широко применяющееся в терапии сахарного диабета второго типа (СД2) – метформин. Предметом изучения являлась динамика глюкозы крови при экспериментальной гипергликемии, вызванной стрептозотоцином (СТЗ) на фоне высокожировой диеты (ВЖД). Сочетание антисукцинатной и анти-тирозинфосфатазной активностей малобена делает его перспективным в качестве антистеатозного средства (Бажанова Е.Д., Оковитый С.И., Белых М.А., 2018). Моделирование СД2 производили на аутбредных крысах-самцах с помощью инъекции стрептозотоцина в комбинации с высокожировой диетой (ВЖД) (Xu В. L. et al, 2015). Измерение концентрации глюкозы в крови проводилось с использованием глюкометра «Accu-Chek Active», натошак, после ночного голодания (8-12 часов). Общая продолжительность ВЖД составила 5 недель. К пятой неделе была произведена контрольная оценка уровня глюкозы в крови, внутрибрюшинное введение

(СТЗ) производилось на следующий день. (Байрашева В.К., 2015). После проведения инъекции животные были переведены на стандартный корм и путем рандомизированного распределения поделены на 4 экспериментальные группы интактные, контрольная группа (СД2), группа животных, получавших на фоне СД2 метформин в дозе 300мг/кг/сут, и группа, получавшая в аналогичных условиях малобен в дозе 180 мг/кг/сут. Продолжительность лечения экспериментальных животных составляла 3 недели. Пероральное введение препаратов осуществлялось через желудочный зонд ежедневно, измерение глюкозы производилось натощак после 8-часового голодания.

Результаты. Анализ полученных результатов показал, что через 5 недель высококалорийной диеты в печени крыс наблюдали достоверное повышение глюкозы в периферической крови экспериментальных животных до $6,9 \pm 0,5$ ммоль/л. При моделировании СД2 через 72 часа после введения стрептозотоцина происходило развитие гипергликемии, о чем свидетельствует статистически значимое увеличение концентрации глюкозы в периферической крови экспериментальных животных до $12,1 \pm 0,6$ ммоль/л за счёт снижения продукции инсулина клетками поджелудочной железы. Применение препарата сравнения – метформина в течение трёх недель приводило к постепенному снижению уровня глюкозы крови до $6,0 \pm 0,5$ ммоль/л. Введение малобена животным с экспериментальным СД 2 постепенно приводило к нормализации уровня глюкозы в периферической крови крыс до $5,8 \pm 0,5$ ммоль/л.

Выводы: 1. Поставлена экспериментальная модель стрептозотонин индуцированного сахарного диабета на фоне ВЖД. 2. Выявлено, что введение малобена животным с экспериментальным диабетом 2 типа приводило к нормализации уровня глюкозы в периферической крови крыс.

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА НОВОГО ИНГИБИТОРА НАТРИЙ-ВОДОРОДНОГО ОБМЕННИКА 1 ИЗОФОРМЫ В УСЛОВИЯХ СЕПТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Степанова Н.В., Мережкина Д.В., Гурова Н.А., Озеров А.А.
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Волгоград

Актуальность. При эндотоксемии, цитокиновом шторме, COVID-19, повышаются провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (IL-

6), IL-1 β , IL-18 и гранулоцитарно-макрофаговый колонистимулирующий фактор (GM-CSF), активируются инфламмосомы NLRP3, происходит инфильтрация лёгких макрофагами и нейтрофилами, что приводит к гиперплазии эндотелиальных клеток [Bonaventura A., 2021]. Известно, что натрий-водородный обменник 1 изоформы (NHE-1) активирован при этих состояниях, а ингибиторы обменника оказывают защитное действие [Cure M.C., 2022; Samarelli F., 2024]. Ранее в ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России было синтезировано новое гуанидинсодержащее производное хи-назолина соединение ВМА-2110. В исследованиях *in vitro* в дозе 1*10-8М вещество угнетало NHE-1 на 28,8 \pm 2,2%, оказывая эффект схожий с римепоридом и превосходящий по активности амилорид [Spasov A.A., 2022].

Цель исследования. Изучить эндотелиопротекторные свойства нового ингибитора NHE-1 соединения ВМА-2110 в ЛПС-индуцированного повреждения *in vivo* и *in vitro*.

Материалы и методы. Эндотелиопротекторные свойства ВМА-2110 изучены *in vivo* на крысах (Sprague Dawley, 220-300 г) с ЛПС-индуцированным повреждением (ЛПС *E. coli* O111:B4, 1 мг/кг внутривнутрибрюшинно) [Yan W.M., 2017]. Работа выполнялась путем проведения нагрузочных тестов с натрия нитропруссидом (30 мкг/кг) и ацетилхолином (40 мкг/кг) в условиях наркоза (хлоралгидрат, 350 мг/кг) на гемодинамическом анализаторе MP150WSW (Biopac Systems, Inc., США) и расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) [Покровский М.В., 2006]. В качестве препарата сравнения использовали амилорид (10 мг/кг, внутривнутрибрюшинно) [Zhang Y., 2018] по схеме описанной [Zeng M., 2019]. Изучение влияния соединения *in vitro* на ЛПС-индуцированную продукцию NO в супернатантах культивируемых перитонеальных макрофагов с помощью стандартного реактива Грисса [Ding A.H., 1988; Tsikas D., 2007]. Концентрацию интерлейкина 6 (IL-6) определяли путем ИФА с помощью коммерческих наборов (Cloud-clone ELISA kit). Статистическая обработка данных ($p < 0,05$), GraphPadPrism 5.0. Исследования одобрены Этическим комитетом ВолгГМУ (справка № 2022/097 от 21.01.22).

Результаты. В норме у животных *in vivo* эндотелийзависимые и эндотелийнезависимые реакции протекали одинаково, КЭД составил 1,16 \pm 0,05 условных единиц (УЕ). У крыс с ЛПС-интоксикацией, не получавших лечение, КЭД возрос двукратно по сравнению с интактными ($p < 0,05$). Соединение ВМА-2110 статистически значимо ограничивало тяжесть ЭД (КЭД=1,29 \pm 0,09 УЕ) и превосходило амилорид (КЭД=1,48 \pm 0,35

УЕ). В исследованиях *in vitro* соединение VMA-2110 полностью подавляло ЛПС-индуцированную продукцию NO ($1,32 \pm 2,06\%$) ($p < 0,05$). Вещество является микромолярным ингибитором секреции IL-6 с IC50 равной 51,75 мкМ.

Выводы. Таким образом было показано, что в условиях септического повреждения ЛПС-токсиком ингибитор NHE-1 соединение VMA-2110 оказало эндотелиопротекторное действие как в исследованиях *in vivo* так и *in vitro*.

РАЗРАБОТКА *IN SILICO* МЕТОДОВ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ПРОГНОЗА ТОКСИЧНОСТИ В ИНФОРМАЦИОННО-ВЫЧИСЛИТЕЛЬНО ПЛАТФОРМЕ PRIS

**Столбов Л.А., Бизюкова Н.Ю., Дмитриев А.В.,
Иванов С.М., Карасёв Д.А.,
Лагунин А.А., Погодин П.В., Сухачёв В.С.,
Такташов Р.Р., Филимонов Д.А.**

*ИБМХ им. В. Н. Ореховича,
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Москва*

Актуальность. Поиск и разработка новых лекарственных препаратов, особенно в условиях перехода к персонализированной медицине, является все более актуальной проблемой. Оценка различных видов токсичности является неотъемлемой частью доклинических исследований лекарственных препаратов. Экспериментальные методы *in vitro* и *in vivo* требуют значительных временных и материальных затрат, а также сопряжены с этическими ограничениями. Компьютерная (*in silico*) оценка токсикологических профилей позволяет существенно ускорить и удешевить этот процесс. Одно из главных преимуществ методов *in silico* – возможность проведения комплексного анализа одновременно множества видов биологической активности и потенциальных побочных и токсических эффектов, даже для виртуальных, еще не синтезированных, структур фармакологических веществ.

Цель исследования. Целью данной работы выступает обобщение практических примеров использования методов компьютерного моделирования на этапе ранней разработки инновационных лекарственных средств, а также демонстрация вклада вычислительных подходов

в достижение ключевых критериев успеха drug discovery проектов на примере успешных кейсов компании. Проект направлен на совершенствование и создание новых компьютерных методов построения и анализа зависимостей «структура-токсичность», «структура-свойство» лекарственно-подобных органических соединений, и объединение их в единую информационно-вычислительную платформу по доклиническим токсикологическим исследованиям и веб ресурса PRIS (Preclinical Researches In Silico) на ее основе, предоставляющих возможность по структурной формуле химического соединения (ХС) оценивать острую токсичность, канцерогенность, мутагенность, репродуктивную токсичность, генотоксичность, эндокринотоксичность, кардиотоксичность, гепатотоксичность, иммунотоксичность и цитотоксичность в отношении различных клеточных линий, а также воздействие на макромолекулярные мишени, связанные с проявлением серьезных побочных эффектов.

Материалы и методы. Нами выполнены извлечение и стандартизация информации из доступных источников и созданы выборки данных о структурах ХС и их острой токсичности, классах и метках опасности химических соединений по GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals), мутагенности в тесте Эймса по отношению к 69 штаммам *Salmonella typhimurium*, цитотоксичности по отношению к 17 неопухолевым и 15 опухолевым клеточным линиям человека. На основе этих выборок построены зависимости «структура-активность» для классификационных и/или количественных оценок по структурной формуле ХС его потенциальной опасности при поступлении в организм человека.

Результаты. Прототип веб-ресурса PRIS представлен на сайте по адресу <https://way2drug.com/pris/>. Веб-интерфейс позволяет нарисовать или вставить структурную формулу в редакторе Marvin JS, загрузить файл со структурной формулой ХС в формате MOL, ввести строку SMILES или ввести название препарата, после чего можно получить результаты оценки множества характеристик, важных в доклинических исследованиях. Использование веб ресурса PRIS для оценки безопасности фармакологических веществ позволит значительно сократить затраты и ускорить разработку новых безопасных и эффективных лекарств.

Выводы. Разработан метод *in silico* доклинического прогноза токсичности в информационно-вычислительной платформе PRIS.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 25-15-00300).

**ЭКОСИСТЕМА «СИМУРГ» – ГЛОБАЛЬНАЯ
ИНФРАСТРУКТУРА ДЛЯ АНАЛИЗА ДАННЫХ
В КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**
Столбов Л.А., Жуденков К.В., Соколов В.В.

*ООО «СимургФарм»,
ИВМ РАН им. Г.И. Марчука
Москва*

Актуальность. За последние 50 лет цифровые технологии стали неотъемлемой частью разработки новых лекарственных средств. Сложность задач, стоящих перед современной медициной, стремительно растущий объём информации, необходимость принимать решения максимально обоснованно и в кратчайшие сроки на протяжении всех этапов разработки препаратов требуют не только применения широчайшего спектра методов математического моделирования биомедицинских данных, но и соответствующей инфраструктуры, способной обеспечить прозрачность и воспроизводимость вычислительных проектов, обладающей низким порогом вхождения, а также достаточной гибкостью для возможности интеграции новейших технологий.

Таким решением выступает экосистема «Симург», построенная на принципах бесшовного выполнения операций с данными, программных вычислений и генерации отчётов с использованием гибкого набора модулей и искусственного интеллекта (ИИ). Платформа разработана на C++ и TypeScript, совместима с операционными системами Linux и Windows, поддерживает скрипты на R и Python, а также подключение внешнего функционала в контейнерах.

В настоящее время экосистема включает следующие ключевые приложения: EVA, NLME и RECORD. Приложение EVA содержит решения для извлечения данных из опубликованных источников, в том числе алгоритмы автоматической оцифровки временных рядов из векторной графики. Приложение NLME, помимо уникальных алгоритмов решения прямой и обратной задач в популяционном и системном моделировании, содержит универсальный парсер и интерфейс, совместимый с другими известными программными решениями (Monolix, nlmixr). Кроме того, NLME включает функционал для автоматической генерации R-кода на базе пакета SimuRg с настройками, напрямую экспортируемыми из интерфейса. Приложение RECORD содержит шаблоны регуляторных документов, конструктор Rmd-файлов и редактор документов MS Word, что позволяет эффектив-

но и воспроизводимо интегрировать результаты работы NLME-модуля в различные формы отчетности. Наконец, в экосистему интегрирован ИИ Sirin – локальный агент-помощник, разработанный с учётом принципов использования ИИ в биомедицине.

Выводы. Применение платформы в многопользовательской среде с гибридными CPU/GPU-вычислениями показало сокращение времени цикла «модель-анализ-отчёт» на 30–50% и существенное снижение количества ошибок при выполнении проектов. Дальнейшее развитие экосистемы направлено на разработку новых модулей-приложений и интеграцию с ИИ-агентами на базе больших языковых моделей. Это позволит автоматизировать административные задачи и обеспечить контроль качества на всех этапах жизненного цикла вычислительных проектов.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИНГИБИТОРА РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ ЕРАС СОЕДИНЕНИЯ N,3,4-ТРИМЕТИЛ-N-(ПИРИДИН-4-ИЛ)БЕНЗОЛСУЛЬФОНАМИД ГИДРОХЛОРИДА (ШИФР ZMEI-26) НА ИНОТРОПНУЮ АКТИВНОСТЬ СТИМУЛЯТОРА АДЕНИЛАТЦИКЛАЗЫ ФОРСКОЛИНА

**Столярук В.Н., Пекельдина Е.С., Вититнова М.Б.,
Цорин И.Б., Воробьева Т.Ю.,
Мокров Г.В., Крыжановский С.А.**

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»
Москва*

Актуальность. Регуляторные (сигнальные) белки Ерас, также как протеинкиназа А (РКА), являются эффектором сАМР и играют ключевую роль в регуляции базисных внутриклеточных сигнальных путей, ответственных за поддержание внутриклеточного гомеостаза в кардиомиоцитах, а с их гиперэкспрессией связывают такие патологические процессы как ремоделирование, гипертрофия и фиброз миокарда и инициацию нарушений сердечного ритма [Pereira L. et al., 2012, Крыжановский С.А., с соавт., 2019]. В нашем центре в течение ряда лет среди производных арилсульфониламинопиридинов проводится поиск потенциальных ингибиторов белков Ерас.

Цель исследования. Изучение в экспериментах *in vitro* способности соединения ZMEI-26 блокировать сопряженный с сАМР внутриклеточ-

ный сигнальный каскад сAMP/Ерас/PI3K/Akt/NOS1/CaMKIIδ/RyR2, активированный путём стимуляции аденилатциклазы форсколином.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на изолированной полоске миокарда крысы. Для оценки силы сокращений полоски использовали систему регистрации данных PowerLab 8/35, а для обработки полученных результатов – программное обеспечение LabChart 7 Pro.

Результаты. Показано, что форсколин в концентрации 10-6 моль/л значимо ($p < 0,05$) по сравнению с фоном перед введением увеличивает (\approx на 60%) силу сокращений полоски миокарда. Однако на фоне предварительного внесения в перфузат соединения ZMEI-26 (10⁻⁴ моль/л) форсколин не оказывает какого-либо влияния на инотропный статус полоски миокарда, т.е. соединение ZMEI-26 реализует свой эффект на уровне блокады взаимодействия сAMP с PKA или белками Ерас. Однако блокада PKA соединением ZMEI-26 маловероятна, поскольку комплексный *in silico*-анализ потенциально возможного взаимодействия соединения ZMEI-26 с каталитическим доменом PKA показал крайне низкую его аффинность к PKA и отсутствие между ними устойчивых межмолекулярных взаимодействий, характерных для истинных ингибиторов PKA. Напротив, *in silico*-анализ продемонстрировал высокую тропность соединения ZMEI-26 к регуляторным CNBD-доменам белка Ерас.

Выводы. Соединение ZMEI-26 подавляет активность сопряженного с сAMP внутриклеточного сигнального каскада на уровне блокады белков Ерас.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках темы государственного задания FGFG-2025-0011

**ИЗУЧЕНИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ IN VITRO ОСОБЕННОСТЕЙ
КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ АНТАГОНИСТА
РИАНОДИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ТРИГИДРОХЛОРИД
N1 – (2, 3, 4 – ТРИМЕТОКСИБЕНЗИЛ)- N2 -{2 -[(2, 3, 4 –
ТРИМЕТОКСИБЕНЗИЛ) АМИНО] ЭТИЛ}- 1, 2- ЭТАНДИАМИНА
(ШИФР АЛМ – 802)**

**Столярук В.Н., Пекельдина Е.С., Цорин И.Б.,
Вититнова М.Б., Мокров Г.В., Крыжановский С.А.**

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»*

г. Москва

Актуальность. Хорошо известно, что в избыточная активность $\beta 1$ -AR в условиях сердечно-сосудистой патологии играет ключевую роль в развитии ремоделирования, гипертрофии, фиброза миокарда и инициации аритмий, преимущественно за счет активации сопряженного с $\beta 1$ -AR сигнального каскада $\beta 1$ -AR / cAMP / PKA или Erac / PI3K/Akt/NOS1/ CaN / CaMKII δ / RyR2. Ранее нами было показано, что соединению АЛМ-802, обладающему выраженной антиишемической и антиаритмической активностью, присущи свойства антагониста риадиноновых рецепторов 2 типа (RyR2) – конечного эффектора сопряженного с $\beta 1$ -AR сигнального пути.

Цель исследования. Оценка в экспериментах *in vitro* способности соединения АЛМ-802 блокировать положительное инотропное действие селективного агониста $\beta 1$ -AR добутамина.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на изолированной полоске миокарда крысы. Для оценки силы сокращений полоски использовали систему регистрации данных PowerLab 8/35, а для обработки полученных результатов – программное обеспечение LabChart 7 Pro.

Результаты. В контрольной серии экспериментов показано, что добутамин (1×10^{-6}) значительно ($p < 0,05$) по сравнению с фоном увеличивает (\approx на 85%) силу сокращений полоски миокарда. В следующей серии экспериментов показано, что на фоне предварительного внесения в раствор соединения АЛМ-802 (1×10^{-4}) положительное инотропное действие практически не реализуется – прирост сократимости = 14%. Можно полагать, что способность соединения АЛМ-802 подавлять реакцию миокарда на стимуляцию $\beta 1$ -AR связана с блокадой RyR2, встроенных в клеточную мембрану СПР, что препятствует поступлению ионов Ca^{2+} в цитозоль кардиомиоцитов. В условиях патологии сердца, для которой характерна гиперактивность симпатического звена вегетативной нервной системы, способность соединения АЛМ-802 препятствовать ее реализации может оказать выраженное кардиопротективное действие, в том числе предотвращать / купировать злокачественные нарушения сердечного ритма.

Выводы. Соединение АЛМ-802 можно рассматривать как потенциального кандидата в лекарственное средство, обладающее патогенетическим механизмом кардиопротективного действия.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках темы государственного задания FGFG-2025-0011.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА МОНТЕ-КАРЛО В ИССЛЕДОВАНИИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Суворова А.В., Полуянов А.М., Щербакова В.С.,
Казиаишвили Ю.Г., Подлесная П.А., Заславская К.Я.

ООО «Сайнтифик Комплайнс»,

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,

ООО «ПРОМОМЕД РУС»,

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России,

ФГБОУ ВО МГУ им. Н. П. Огарёва

Москва

Актуальность. Современные принципы биоэтики призывают сокращать количество животных, используемых в медицинских исследованиях при сохранении качества полученных результатов. На основе экспериментально полученных данных мы значительно увеличили выборку популяции при помощи методов компьютерного моделирования, что позволило доказать биоэквивалентность (БЭ) лекарственных препаратов без увеличения числа животных в исследовании.

Цель исследования. Использование метода Монте-Карло в исследовании БЭ лекарственных препаратов.

Материалы и методы. БЭ оценивали путём сравнения фармакокинетики амоксициллина и клавулановой кислоты после однократного приема тестируемого препарата АмклавВет® 250 мг (Т) и Синулокс® 250 мг (R) в плазме крови собак породы Бигль (n=24) в дозе 1 таблетка на собаку по перекрестной схеме с периодом отмывки 7 дней. Анализ проводили ВЭЖХ-МС/МС методом. Фармакокинетический (ФК) анализ выполняли некомпартментным методом с помощью ПО Phoeix®WinNonlin 8.3 (Pharsight Corporation, USA), а также r project с расширением bear. Сравнение ФК параметров проводили методом дисперсионного анализа. В случае клавулановой кислоты с помощью метода Монте-карло было проведено увеличение размера выборки. Вывод о биоэквивалентности сделан по оценке 90%-х доверительных интервалов [ДИ90%] для отношений ФК параметров. Порог статистической значимости величин составил $p \leq 0,05$.

Результаты проведенного исследования показали низкую вариативность амоксициллина у собак (CVintra 13.1% по Cmax и 14.3%

по AUCt) и БЭ препаратов по амоксициллину с высокой степенью достоверности (мощность статистического теста составила более 99%). Однако для клавулановой кислоты вариабельность оказалась значительно выше ожидаемой (CVintra 39.4% по Cmax и 42.2% по AUCt), и мощность статистического анализа оказалась недостаточной (59% и 54% по Cmax и AUCt, соответственно). Расчет при помощи калькулятора выборки FARTSSIE30 показал, что для доказательства БЭ по клавулановой кислоте необходима значительно большая выборка (N=72) и репликативный 4-х периодный дизайн исследования с более чем 7-ми дневным интервалом отмывки. Закладывая риск большего отличия $\mu T/\mu R$ 90%-111.1%, выборка увеличивается до N=148, что не соответствует этическим нормам. На основе экспериментально полученных данных методами Монте-Карло и Бутстреп было произведено необходимое расширение выборки (N=148). Для полученной выборки было проведено статистическое исследование с дизайном $2 \times 2 \times 4$ с целью анализа ФК параметров. [ДИ90%] для отношения значений Cmax и AUCt клавулановой кислоты составили [90,240 – 98,653%] и [99,885 – 107,146%], соответственно. Полученные ДИ90% лежат в пределах, установленных протоколом исследования (80,00 – 125,00 % для Cmax и AUC(0-t)), что говорит о том, что эквивалентность исследуемых препаратов на данной выборке статистически доказана.

Выводы. Благодаря методу Монте-Карло удалось подтвердить биоэквивалентность препаратов АмклавВет® и Синулокс® по обоим действующим веществам без увеличения числа животных в исследовании.

ПРИМЕНЕНИЕ АДЕМЕТИОНИНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Танрыбердиева Т.О.

*Государственный медицинский университет
Туркменистана им. М.Гаррыева
Ашгабат*

Актуальность. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое неинфекционное заболевание, характеризующееся накоплением липидов в клетках печени. Изменения состава гепатоцитов и нарушение функции печени, возникающие при этом заболевании, ухудшают качество жизни пациентов.

Цель исследования – изучить эффективности адеметионина у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы. Обследовано 49 пациентов (29 мужчин и 20 женщин) с ДГПЖ, поступивших в госпиталь с научно-клиническим центром Кардиологии. Средний возраст пациентов составил 48 ± 13 лет. Диагностика заболевания проводилась с помощью ультразвукового исследования и компьютерной томографии. Все пациенты получали адеметионин внутрь в дозе 800 мг/г/л. Уровень трансаминаз (аланин- и аспаргатамино-трансфераз (АЛТ и АСТ)), холестерина, триглицеридов и липопротеидов контролировался до и после лечения с помощью биохимических тестов.

Результаты. Заболевание было ассоциировано с рядом заболеваний: ожирением – у 37 пациентов (76%), гипертриглицеридемией – у 8 (16%), заболеваниями кишечника – у 4 (8%). Заболевание характеризовалось легкой и неспецифической симптоматикой, включающей недомогание (95,2%), утомляемость (74,3%), тяжесть и дискомфорт в правом подреберье (54,7%), метеоризм (26,8%), тошноту (12,3%). Биохимический анализ крови показал повышение уровня трансаминаз (23,5%), триглицеридов (27,3%), холестерина (29,1%) и липопротеидов низкой плотности (25,2%). На 7-й день лечения недомогание и утомляемость наблюдались не у всех пациентов. Тяжесть и дискомфорт в правом подреберье уменьшились на 54%, тошнота – на 28%, метеоризм – на 31%. У 93% пациентов выявлено снижение уровня трансаминаз (на 23,5%), триглицеридов (на 27,3%), холестерина (на 29,1%) и липопротеидов низкой плотности (на 25,2%).

Выводы. Адеметионин эффективен на ранних стадиях лечения НАЖБП. Клинические симптомы улучшаются, биохимические показатели нормализуются, тем самым снижается риск развития стеатогепатита, цирроза и карциномы печени, а также сердечно-сосудистых заболеваний. Это, в свою очередь, повышает качество жизни пациентов. Таким образом, адеметионин можно считать эффективным препаратом у пациентов с НАЖБП.

**РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ, ВОСПРОИЗВОДИМЫЙ
ПАЙПЛАЙН SDTM-ADAM-TLFS-DEFINE.XML:
AI ДЛЯ ГЕНЕРАЦИИ QS-ПРОГРАММ И БЕЗКОДОВОЙ
ВАЛИДАЦИИ ОТ ПРОТОКОЛА ДО eCRT
Тимофеев С.С.**

*ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
Москва*

Актуальность. Усиление требований к воспроизводимости и прослеживаемости по всему циклу «протокол-данные-анализ-подача» повышает нагрузку на QC и риски пропусков при ручных проверках, особенно в сложных, мульти-региональных и платформенных исследованиях. Зрелые AI-подходы позволяют автоматизировать значимую часть QC – от генерации проверочных программ до безкодовой семантической валидации соответствия протокола, SAP и метаданных фактическим артефактам – при условии корректной валидации в рамках GCP/CSV.

Цель исследования. Продемонстрировать сквозной, воспроизводимый пайплайн SDTM-ADaM-TLFs-Define.xml с прозрачной трассировкой от протокола до eCRT, где AI применяется для генерации QC программ и безкодовой валидации, а процесс контроля качества управляется риск-ориентированным фреймворком.

Материалы и методы. Единый машиночитаемый слой метаданных (цели, estimands, спецификации SDTM/ADaM, CT, правила дериваций, связи с TLFs) как «источник истины». AI-генерация QC-скриптов (R/SAS) из требований; синтез тест-датасетов, авто-сравнение dual programming и метрики покрытия «requirements-tests-code». Безкодová AI-валидация: семантическая сопоставка протокола/SAP/Define.xml с SDTM/ADaM, объяснимое выявление несоответствий. Риск-ориентированный QC, дифференцированные уровни контроля, интеграция в CI/CD с аудиторскими логами. Валидация AI: intended use, версии, бенчмарки, стабильность, независимый ревью.

Результаты. Сформирован сквозной пайплайн с библиотекой автоматически сгенерированных QC-проверок, безкодowymi отчётами о несоответствиях и консистентным Define.xml, синхронизированным с метаданными. Обеспечены воспроизводимые проверки в CI/CD, метрики качества и полный аудиторский след, продемонстрировано сокращение ручного QC и ускорение обнаружения дефектов в high-risk областях.

Выводы. Интеграция AI-генерации QC и безкодовой валидации в единый метадата-слой и риск-ориентированный процесс повышает воспроизводимость, снижает операционные риски и ускоряет подготовку eCRT, оставаясь совместимой с ICH GCP R3/CSV и усиливая доверие регуляторов.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ И АНАЛИЗ СВЯЗЫВАНИЯ ДЛЯ СЕРИИ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Тимощук К.В., Петухова Н.В., Семенов К.Н.

СПбГТИ(ТУ),

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России
Санкт-Петербург

Актуальность. Перспективной стратегией в разработке новых химиотерапевтических средств является не только создание биологически активных соединений, но и прогнозирование их фармакокинетики. Ключевую роль в транспорте лекарств играет человеческий сывороточный альбумин (ЧСА). Высокое сродство лиганда к ЧСА определяет его продолжительную циркуляцию в крови и доступность к мишени. Особый интерес в этом контексте представляют производные тиазола. Для предсказания фармакокинетического профиля необходим детальный *in silico* анализ взаимодействия новых соединений с основными сайтами связывания ЧСА с оценкой энергии связывания.

Цель исследования. Проведение вычислительного анализа аффинности четырёх целевых производных тиазолия 1,3-Бис(4-метоксифенил)-2-[5-(4-метоксифенил)-2-тиазолилиден] этенил] тиазолия, 1-(2-Метилтиазол-4-илиден)-2-(4-метоксифенил) этенил] бензотиазолия, 1-(2-Метилтиазол-4-илиден)-2-[4-(диметиламино) фенил] этенил] бензотиазолия, 1,3-Бис(4-(диметиламино) фенил)-2-[5-(4-(диметиламино) фенил)-2-тиазолилиден] этенил] тиазолия с сайтами ЧСА. Исследование включало два этапа: первичный скрининг методом молекулярного докинга с расчётом MM-GBSA для выявления наиболее перспективных сайтов и последующее высокоточное вычисление абсолютной свободной энергии связывания (ABFE) с использованием программы BAT2.

Материалы и методы. Моделирование проводилось в пакете Schrödinger Suites (2022-1). Структура ЧСА подготавливалась в Protein Preparation Wizard. Молекулярный докинг и расчёт ΔG методом MM-GBSA выполнялись в модулях Glide и Prime, соответственно, для шести сайтов связывания. Для наиболее перспективных пар ABFE рассчитывалась в программе BAT2 (v.2.3) с использованием метода термодинамического интегрирования (SDR, merged restraints), силового поля ff14SB/GAFF2, модели воды OPC и движка OpenMM на GPU.

Результаты. Расчёты MM-GBSA выявили наиболее аффинные сайты для каждого соединения. Наибольшее сродство к сайту IA показало вещество 2 ($\Delta G = -58.77$ ккал/моль). Вещество 1 показало высокое сродство к сайтам IA (-53.38 ккал/моль) и IIB (-49.78 ккал/моль). Вещество 3 сильнее всего связывалось с сайтом IIB (-50.00 ккал/моль), а вещество 4 – с сайтом IB (-52.01 ккал/моль). Для каждого лиганда были выявлены и сайты со слабым связыванием (например, ПА для вещества 2, -20.57 ккал/моль), что указывает на вариативность. Более точные расчёты ВАТ2 для выбранных пар подтвердили сильное связывание и надёжность ранжирования, полученного MM-GBSA.

Выводы. Комбинированный вычислительный подход (MM-GBSA → ВАТ2) позволил провести *in silico*-анализ взаимодействия тиазолсодержащих соединений с ЧСА. Установлено, что все исследуемые производные демонстрируют высокое расчётное сродство как минимум к одному сайту ЧСА, что указывает на их сильную связывающую способность с белком-переносчиком и потенциально благоприятный фармакокинетический профиль.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА

Тишина А.И.

ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России
Волгоград

Актуальность. Гемокоагуляция отвечает за остановку кровопотери при повреждениях сосудистой системы организма. Но результатом избыточной гемокоагуляции являются тромбозы, ведущие к инфаркту миокарда, инсульту и легочной эмболии – основные причины инвалидности и смертности во всем мире (Wolf S., 2024). Основа терапии тромбозов – прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), которые напрямую ингибируют Па (дабигатран) и Ха (апиксабан) факторы свертывания крови (Beyer-Westendorf J., 2021). ПОАК показывают высокую эффективность в лечении тромбозов, но их применение сопряжено с высоким риском кровотечений, именно поэтому в настоящее время актуальным является поиск более безопасных лекарственных препаратов. Перспективная мишень – XIII фактор свертывания крови, так как исследования на мышах с дефицитом данного фактора показывали ослабление у них тромбоза (Shamanaev A., 2024). Согласно литературным данным, селек-

тивными свойствами в отношении XIIa фактора обладают производные кумаринов.

Цель исследования – исследовать антитромботическую активность веществ под шифрами 2 и 4, которые являются новыми производными кумарина.

Материалы и методы. Объекты исследования – новые производные кумарина под шифрами 1-5, синтезированные в Северо-Осетинском государственном университете им. Коста Хетагурова. Ранее нами была установлена активность веществ 1-5 в отношении удлинения активированного тромбопластинового времени при неизменных тромбиновом и протромбиновом времени в тестах *ex vivo*. Наибольшую активность показали соединения 2 и 4. Для исследования их антитромботической активности соединений использовалась модель венозного тромбоза бедренной вены у крыс, вызванного аппликацией 50% раствора трехвалентного хлорида железа (Zhou J., 2009). Исследование проводилось на 12 белых нелинейных крысах самцах. В качестве препаратов сравнения использовались дабигатран и апиксабан. Тромбоз моделировался спустя 2 часа после внутрижелудочного введения образцов. Тестируемые соединения вводились в дозах эквимолярных дабигатрану. Группе контрольных животных вводили дистиллированную воду. Перед экспериментом крыс наркотизировали хлоралгидратом (400 мг/кг). Измерение скорости кровотока проводилось на ультразвуковом доплерографе «Минимакс-Допплер-К». Антитромботическую активность соединений оценивали по времени тромбообразования.

Результаты. В контрольной группе крыс время окклюзии бедренной вены составило 9,3 минуты. Дабигатран достоверно увеличивал данный показатель до 29,7 минут, а апиксабан до 68,7 минут. Исследуемые соединения 2 и 4 достоверно удлиняли время наступления окклюзии до 28 и 31 минуты соответственно.

Выводы. Исследуемые производные кумарина под шифрами 2 и 4 удлиняли время образования тромба в 3 и 3,4 раза соответственно, показав высокую антитромботическую активность, сравнимую с дабигатраном, но уступающую апиксабану. Таким образом, новые производные кумарина – перспективная мишень для поиска прямых ингибиторов XIIa фактора свертывания крови.

**ИЗУЧЕНИЕ ВКЛАДА АКТИВИРУЕМЫХ ПРОТЕАЗАМИ
РЕЦЕПТОРОВ ВТОРОГО ПОДТИПА (PAR-2)
В АЛКОГОЛЬ-ОБУСЛОВЛЕННУЮ ПАТОЛОГИЮ**
**Толпыго С.М., Кузьмина И.В., Цорин И.Б.,
Вититнова М.Б., Крыжановский С.А.**

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»
Москва*

Актуальность. PARs представляют собой самый многочисленный класс сигнальных рецепторов. PAR-рецепторы экспрессируются преимущественно в сосудистых, иммунных и эпителиальных клетках, астроцитах, нейронах и кардиомиоцитах и рассматриваются как важнейшие регуляторы гемостаза, тромбоза, воспаления, являющиеся связующим звеном между коагуляцией, воспалением и фиброзом [Soh U. J. et al., 2010]. Основным агонистом PAR-2 является трипсин [Shah R., 2009], что дает основание полагать, что роль трипсина в организме далеко не ограничивается его участием в пищеварении.

Цель исследования. В экспериментах, воспроизводящих синдром «Праздничное сердце» у крыс (алкоголь-обусловленной патологии), оценить вклад PAR-2 в формирование патологического процесса.

Материалы и методы. Опыты проводили на разработанной нами модели «Праздничного сердца» (Крыжановский С.А. и соавт., 2024). Крысы были рандомизированы на 3 группы: 1-я (n=10) – интактный контроль; 2-я (n=10) – алкоголизованный контроль и 3-я (n=10) – алкоголь + блокатор PAR-2 рецепторов соединение AZ3451 (1,0 мг/кг, в/б). Содержание трипсина и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в плазме крови определяли на полуавтоматическом анализаторе DP-C16 (КНР).

Результаты. У крыс с синдромом «Праздничное сердце» в плазме крови по сравнению с контролем значимо ($p=0,01$) увеличено (\approx на 50%) содержания трипсина, что, по всей видимости, связано с алкоголь-обусловленным повреждением поджелудочной железы, в которой широко представлены PAR-2. Блокада PAR-2 соединением AZ3451 уменьшала (\approx на 25, $p\leq 0,05$) содержание трипсина в плазме крови животных с синдромом «Праздничное сердце», что позволяет полагать наличие у соединения AZ3451 панкреопротекторной активности. Также показано, что блокада PAR2 соединением AZ3451 значимо ($p=0,002$) по сравнению с алкоголизованными крысами уменьшает (\approx на 40%) уровень АСТ в

плазме крови. Поскольку увеличение содержания АСТ в плазме крови свидетельствует, в частности, о повреждении клеток печени, сердца, поджелудочной железы, нейронов, т.е. ключевых алкоголь-чувствительных органов – мишеней, можно с определенной долей уверенности полагать, что блокада PAR-2 в этих условиях оказывает системное органо-протективное действие.

Выводы. PAR2-рецепторы можно рассматривать как потенциальную новую биомишень для лечения алкоголь-обусловленной патологии.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках темы государственного задания FGFG-2025-0011.

ПОИСК И РАЗРАБОТКА НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК ВЕЩЕСТВ С АНТИДИАБЕТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Тюренок И.Н.

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Волгоград

Актуальность. Среди глобальных проблем здравоохранения, борьба с нарастающей эпидемией сахарного диабета (СД) и его осложнениями и разработка мер сдерживания прироста числа больных с ожирением и СД, являются чрезвычайно важными для научного сообщества, системы здравоохранения и общества в целом (Дедов И.Н. и соавт., 2025; Zhao et al., 2026). В настоящее время для лечения СД применяется широкий спектр лекарственных средств, однако актуальность поиска препаратов с поливалентным действием, эффективно профилактирующих осложнения СД, остаётся актуальной проблемой. В последние годы обнаружен широкий спектр фармакологической активности гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), за рамками её центральных тормозных свойств, обеспечивающих её многочисленные нейропсихотропные свойства. Обнаружение ГАМК за пределами головного мозга (в сердечно-сосудистой системе, ЖКТ, в клетках иммунной и эндокринной системы и др.) позволяет уже смотреть на терапевтический потенциал с иных сторон. В частности, в последние 10-15 лет интенсивно изучается роль ГАМК в регуляции углеводного метаболизма и потенциальные возможности в лечении СД 1 и 2 типа.

Цель исследования. Изучить панкреопротективное действие ГАМК и её структурных аналогов.

Материалы и методы. СД 2 типа чаще проявляется у взрослых пациентов, а осложнения диабета чаще зависят от длительности и тяжести гипергликемии. Исходя из этого исследование выполнено на стрептозотин-никотинамид индуцированной модели СД, воспроизведённой в 12 месяцев и далее животные находились под наблюдением в течении 6 месяцев, после чего животным с уровнем глюкозы на 120 минуте (после введения 4 г/кг глюкозы) 14-18 ммоль/л в течении 4 недель вводили исследуемые вещества. Перед лечением животные были разделены на 4 группы: интакт (без СД и лечения), контроль (с СД, без лечения) и 2 опытные (СД + мефаргин и СД + сукцикард). После 4-недельного введения исследуемых веществ было исследовано панкрео-, ангио-, кардио-, нефро-, и энцефалопротективное действие с комплексным использованием функциональных, биохимических и морфологических методов.

Результаты. Было установлено, что аминалон (ГАМК) и производные ГАМК мефаргин и сукцикард уменьшали инсулинорезистентность, уровень глюкозы и улучшали утилизацию глюкозы. У животных, получавших названные вещества, функциональное состояние сосудов, сердца, почек, мозга было статистически значимо выше в сравнении с показателями животных группы контроля. При этом у животных, получавших названные производные ГАМК, содержание в плазме крови и в органах-мишенях белка Клото и уровень транскрипционного ядерного фактора Nrf2, формирующего антиоксидантный и противовоспалительный эффект, были выше, а уровень антагонистически действующего транскрипционного фактора NF-κB, провоцирующего воспаление и окислительный стресс, был ниже.

Выводы. ГАМК и её производные проявляли выраженные панкрео-, ангио-, кардио-, нефро-, и энцефалопротективные свойства у старых животных с большим сроком высокого уровня глюкозы в крови.

МОДЕЛЬНО-ОБОСНОВАННЫЙ МЕТА-АНАЛИЗ ТАРГЕТНЫХ ТЕРАПИЙ В СКЛЕРОДЕРМИИ

**Угольков Я.А., Васькейкина М.Ю., Киреев Б.В.,
Песков К.В., Волкова А.А.**

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука РАН,
ООО «СимургФарм»,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
Москва*

Актуальность. Склеродермия – тяжелое аутоиммунное заболевание с мультиорганным поражением и прогрессирующим фиброзом, ассоциированное с неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью. Несмотря на активное развитие таргетных терапий и рост числа рандомизированных клинических исследований (РКИ), лишь небольшое число препаратов получило регуляторное одобрение, а результаты отдельных исследований часто демонстрируют разнонаправленные эффекты в зависимости от выбранных конечных точек. Клинические исследования при склеродермии характеризуются высокой гетерогенностью дизайнов, клинических показателей и популяций пациентов, небольшими выборками и ограниченной длительностью наблюдения, что затрудняет сопоставление эффективности различных вмешательств. Эти ограничения подчеркивают необходимость количественных методов непрямого сравнения терапий, способных учитывать динамику ответа и вариабельность между исследованиями.

Цель исследования. В рамках работы была поставлена цель провести модельно-обоснованный мета-анализ для количественного описания эффективности таргетных терапий и предложить подходы к оптимизации дизайна будущих клинических исследований.

Материалы и методы. Проведен систематический поиск РКИ в базах данных PubMed и ClinicalTrials.gov, включены 32 исследования с 2036 пациентами и 23 таргетными терапиями, направленными на различные мишени, включая IL-23, JAK, В-клетки и TGF- β . Для количественного описания динамики эффекта терапии использована нелинейная Emax-модель со смешанными эффектами, учитывающая вариабельность между РКИ и между руками исследования, а также размер когорты.

Результаты. Из 39 клинических показателей только модифицированный счет Роднана и форсированная жизненная емкость легких были достаточно часто представлены для построения математической модели. Разработанная модель успешно описала динамику этих клинических показателей для всех изучаемых терапий. С помощью модельных прогнозов оценено влияние размера когорты на время, необходимое для статистически достоверного различия эффекта терапии по сравнению с контролем, а также предложена функциональная зависимость между эффектом терапии, размером когорты и длительностью РКИ.

Выводы. Разработанная модель обеспечивает не прямое сравнение эффективности существующих таргетных терапий при склеродермии и

может использоваться как инструмент для модельно-обоснованного дизайна будущих клинических исследований.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ РЕКОНСТРУКЦИИ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ИЗ АГРЕГИРОВАННЫХ КРИВЫХ КАПЛАНА-МЕЙЕРА (КМ) ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО (НМРЛ)

Угловская К.В., Жуденков К.В., Храмеева Е.Е., Песков К.В.

*Сколковский институт науки и технологий,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
ООО «СимургФарм»
Москва*

Актуальность. Среди онкологических заболеваний рак легкого характеризуется низкими показателями выживаемости. Наиболее распространён немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ, >85% случаев рака легкого, 5-летняя выживаемость 28%). Применение иммунотерапии ингибиторами PD-(L)1 у пациентов с распространенным/метастатическим НМРЛ без генетических мутаций позволило улучшить общую выживаемость.

Анализ выживаемости является золотым стандартом оценки эффективности лечения в онкологических клинических испытаниях. Индивидуальные данные пациентов (IPD) публикуются в виде кривых выживаемости Каплана-Мейера (КМ). Современные алгоритмы (Liu,2021; Rogula,2022) позволяют извлекать IPD из КМ кривых для построения моделей выживаемости и проведения мета-анализа эффективности препаратов.

Однако методы реконструкции обладают ограничениями: Liu не сохраняет информацию о точных временах цензурирования, а метод Rogula менее точно воспроизводит таблицу рисков. Это влияет на достоверность оценок выживаемости при разработке моделей и построении предсказаний.

В данной работе предложена модификация методов реконструкции IPD, протестированная на ряде опубликованных КМ кривых, подобранных при систематическом обзоре анти-PD-(L)1 терапий НМРЛ.

Цель исследования. Разработка методики реконструкции IPD, сохраняющей информацию о событиях смерти и цензурирования.

Материалы и методы. Систематический поиск иммунотерапий НМРЛ на ClinicalTrials.gov выявил 2168 результатов. В обзор были включены исследования лечения распространенного/метастатического НМРЛ методами химиотерапии/иммунотерапии/их комбинациями с опубликованными КМ кривыми.

Для оцифровки кривых использовались Adobe Acrobat и Plot Digitizer, для реконструкции IPD – алгоритмы Liu и Rogula. Дополнительная процедура постобработки IPD в методе Rogula состояла в увеличении количества цензурированных пациентов для компенсации расхождений с таблицей рисков и достижения наилучшего соответствия исходных и реконструированных данных. Анализ полученных IPD проводился в R 4.2.3.

Результаты. Для обоих методов извлечения IPD характеристики КМ кривых соответствовали опубликованным. Формы исходных и реконструированных кривых, а также медианная выживаемость в пределах 95 % доверительных интервалов совпали для обоих методов (Boyer, 2021, Рис.2А: Liu, Rogula – 21.881(19.017,NA); Rogula modified – 21.881(18.029,NA)). Однако даже более высокая частота оцифрованных точек не позволила алгоритму Liu воспроизвести времена цензурирования.

Процедура коррекции IPD в методе Rogula улучшила совпадение таблицы рисков (Rogula: (284, 252, 230, 214, 192, 159, 125, 94, 68, 44, 31), Rogula modified: (284, 252, 230, 214, 192, 154, 111, 77, 41, 15, 2)). Таким образом, удалось добиться сохранения информации как о цензурировании, так и о событиях смерти.

Выводы. В отсутствие открытого доступа к данным субъектов использование усовершенствованной процедуры реконструкции Rogula способствует максимальному сохранению информации КМ кривых, что делает данный метод наиболее предпочтительным для реконструкции IPD с целью проведения дальнейшего анализа выживаемости.

**РАЗРАБОТКА ПРОТОТИПА МАЗИ НА ОСНОВЕ
ПРОИЗВОДНЫХ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА
С ЦИТОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

**Успенская М.Е., Мариевский В.Е., Галицин А.П.,
Бакина М.А., Федотчева Т.А.**

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Москва*

Актуальность. Поиск новых геропротекторов для предупреждения преждевременного старения под воздействием вредных факторов внешней среды является актуальной проблемой современной медицины. Одним из потенциальных геропротекторов является дегидроэпиандростерон – синтезирующийся в надпочечниках и половых железах предшественник половых стероидов, уровень которого с возрастом резко падает (Fedotcheva T.A., 2024). Трансдермальные лекарственные формы с дегидроэпиандростероном имеют более высокую биодоступность по сравнению с пероральными, что послужило основанием для создания цитопротекторной, противовоспалительной и геропротекторной мази на основе производных дегидроэпиандростерона с улучшенными показателями липофильности.

Цель исследования. На основании прогнозов *in silico* и экспериментальных данных *in vitro* выявить оптимальное соединение из спектра производных дегидроэпиандростерона и разработать мазь на его основе.

Материалы и методы. *In silico* анализ фармакологической активности; оценка выживаемости клеток фибробластов кожи и легких человека Ncu-f8 и Wi-38; определение резистентности митохондрий к кальциевой нагрузке на изолированных митохондриях. Для приготовления мази использовался вазелин в качестве мазевой основы. Сплав перемешивался в теплой ступке до полного остывания.

Результаты. На основании *in silico* прогнозов был сделан вывод о наличии цитопротекторной активности у исследуемых производных дегидроэпиандростерона. Согласно полученным в серии экспериментов данным по оценке выживаемости клеток фибробластов кожи и легких человека *in vitro*, а также по степени резистентности митохондрий к кальциевой нагрузке, из изучаемых производных 5-АЕД и производных ДГЭА с различными заместителями при С3 и С17 углеродных атомах, было выявлено наиболее перспективное соединение 3-ПД, обладающее цитопротекторной активностью. На основании данных литературы о фармакологической активности самого дегидроэпиандростерона при трансдермальном применении и требований ГФ XIV, ОФС.1.4.1.0008.18, разработан состав мази с 10% содержанием действующего вещества.

Выводы. Разработана мазь на основе производного дегидроэпиандростерона, продемонстрировавшего цитопротекторные свойства *in vitro*. Мазь однородна по текстуре, без механических включений, с низкой липкостью. Целесообразно провести дальнейшие исследования эффективности и безопасности мази на лабораторных животных.

Работа выполнена в рамках госзадания № 124020900031-0 от 09.02.2024.

МАТРИКСНЫЕ МАРКЕРЫ КАК ОКНО В МАЛОИНВАЗИВНУЮ ОЦЕНКУ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

**Фатуллаев С.Т., Сурков А.Н., Гордеева О.Б.,
Изотова Н.А., Джгаркава И.,
Намазова-Баранова Л.С.**

*ГНЦ РФ ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Москва*

Актуальность. Рост выявляемости хронических патологии печени (ХПП) в педиатрической практике обуславливает необходимость разработки надежных неинвазивных методов оценки выраженности фиброза печени (ФП).

Цель исследования. Оптимизация малоинвазивной диагностики ФП у детей путем интеграции прямых серологических биомаркеров и расчетных индексов.

Материал и методы. Обследовано 111 детей с ХПП различной этиологии. Медиана возраста – 9,9 лет. Для определения стадии ФП всем пациентам проводили двумерную эластографию сдвиговой волной (ДЭСВ), оценку сывороточных концентраций прямых биомаркеров ФП с помощью иммуноферментного метода: гиалуриновой кислоты (ГК), нг/мл; фактора дифференцировки роста-15 (ФДР-15), пг/мл; протеина-1 экстраклеточного матрикса (ПЭМ-1), пг/мл. Также произведен расчет индексов Aspartate-aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI) и Fibrosis-4 (FIB-4). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. По данным ДЭСВ, стадия F0 – 26, F1 – 37, F2 – 18, F3 – 20, F4 – 10 детей. Концентрации ГК в соответствии с указанными стадиями ФП составили: 20,0; 38,0; 80,0; 207,0; 353,0. Выявлены статистически значимые различия уровней ГК между детьми со стадиями F0 и F2 ($p < 0,001$), F0 и F3 ($p < 0,001$), F0 и F4 ($p < 0,001$), F1 и F3 ($p = 0,002$), F1 и F4 ($p = 0,011$). Сывороточные концентрации ФДР-15 в соответствии с указанными стадиями ФП составили: 160,00; 192,50; 380,50; 473,50; 432,00. Выявлены статистически значимые различия уровней ФДР-15 в сыворотке крови между детьми со стадиями F0 и F2 ($p = 0,003$), F0 и F3 ($p < 0,001$), F0 и F4 ($p = 0,003$), F1 и F3 ($p = 0,037$).

Сывороточные концентрации ПЭМ-1 в соответствии с указанными стадиями ФП составили: 256,00; 392,00; 403,00; 478,50; 501,00. Маркер ПЭМ-1 показал хорошую дифференцирующую способность, особенно при разделении ранней стадии фиброза от остальных: F0 и F1 ($p<0,001$), F0-F2 ($p=0,021$), F0-F3 ($p=0,027$), F0-F4 ($p<0,031$). Значение APRI при F0 составило 0,36; F1 – 0,32; F2 – 0,32; F3 – 0,99; F4 – 1,57. Выявлены статистически значимые различия индекса APRI между детьми со стадиями F3 и F0 ($p=0,013$), F4 и F0 ($p=0,013$), F3 и F1 ($p=0,002$), F4 и F1 ($p=0,003$), F3 и F2 ($p=0,030$), F4 и F2 ($p=0,026$). FIB-4 при F0 составило 0,23; F1 – 0,29; F2 – 0,36; F3 – 0,47; F4 – 0,72. Индекс FIB-4 продемонстрировал прогрессивное увеличение от 0,23 при F0 до 0,72 при F4, со статистически значимыми различиями между всеми стадиями ($p=0,025$). Корреляционный анализ показал статистически значимую, заметную положительную взаимосвязь между APRI и FIB-4 ($r_s=0,598$, $p<0,001$).

Выводы. Оценка сывороточных концентраций ГК, ФДР-15 и ПЭМ-1 в сочетании с индексами APRI и FIB-4 в ряде случаев может рассматриваться как малоинвазивный инструмент стратификации стадий ФП и потенциальная альтернатива биопсии печени в диагностически сложных ситуациях у детей.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

**Федорова Е.П., Филонова М.В., Сандрикина Л.А.,
Фомина Т.И., Чурин А.А.**

НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга

Томский НИМЦ,

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

Томск

Актуальность. Система гемостаза является одной из важнейших систем организма, которая поддерживает баланс жидкого состояния циркулирующей крови (Гуцол Л.О., Егорова И.Э., Семинский И.Ж. и др. 2025). Сдвиг баланса системы гемостаза в сторону гипокоагуляционных и/или гиперкоагуляционных реакций может привести к кровотечениям, либо к процессам тромбообразования. Такие изменения в системе гемостаза вызывают патологические состояния, развивающиеся в организме в результате внешних воздействий. Гиперкоагуляционный синдром (ГКС) характеризуется повышенной готовностью к тромбозу, клинико-лабораторны-

ми признаками гиперкоагуляции, активации различных факторов и компонентов свертывания, снижением фибринолиза, но без наличия острого тромбоза (Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М. и др., 2016).

Цель исследования – оценить влияние патологических состояний различной этиологии на систему гемостаза.

Материалы и методы. Эксперименты были проведены на 180 мышах стока CD1 и 50 мышах линии C57BL/6 массой 18-20 г. Развитие ГКС в условиях применения химиотерапии воспроизводили однократным внутривентральным введением цисплатина (10 мг/кг) и паклитаксела (40 мг/кг). Для моделирования ГКС при прямом повреждении легких под общей интратрахеальной анестезией мышам однократно интратрахеально вводили липополисахарид *E.coli* в дозе 0,5 мг/кг, объем введения 0,02 мл на 10 г животного и ацидин-пепсин в количестве 0,04 мл pH 1,2. Для развития ГКС при опухолевом процессе мышам перевивали внутримышечно опухолевые клетки карциномы легких Льюис в количестве 5×10^6 клеток в 0,1 мл физиологического раствора. Забор крови из сердца проводили у предварительно наркотизированных в CO₂ камере мышей через 1, 3, 5, 7, 10, 14 сутки. Коагуляционное звено гемостаза исследовали на плазме, бедной тромбоцитами. Оценивали следующие параметры: протромбиновое время (ПВ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), концентрацию фибриногена. Гемостатический потенциал (ГП) исследовали методом низкочастотной пьезотромбоэластографии (НП-ТЭГ) на аппаратно-программном комплексе «Меднорд» с применением программы ИКС-ГЕМО 3 (ООО «Меднорд-Техника», Россия). Изучали следующие показатели: константу тромбиновой активности (КТА, о.е.); время желирования крови (t_3 , мин); интенсивность коагуляционного драйва (ИКД, о.е.); время образования сгустка (t_5 , мин).

Результаты. При анализе коагуляционного звена гемостаза в условиях воспроизведенных патологических состояний выявлено укорочение ПВ, АПТВ и повышение концентрации фибриногена. При этом влияние опухолевого процесса было показано в исследовании ГП посредством НПТЭГ, что позволило оценить систему гемостаза в целом. Наблюдалось повышение параметров КТА, ИКД и укорочение время желирования и время образования сгустка. Данные изменения в системе гемостаза говорят о гиперкоагуляционных процессах. Таким образом, исследуемые патологические состояния, независимо от их этиологии, приводят к развитию в организме гиперкоагуляционного синдрома.

СКРИНИНГ СУПЕРСЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ МАО НА ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Федоров В.Н., Петухов С.С.

*ЦТФТ им. М.В. Дорогова,
ФГБОУ ВО «ЯГПУ им. К.Д. Ушинского»
Ярославль*

Актуальность. Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее часто встречающихся нейродегенеративных заболеваний.

Цель исследования. Определение антипаркинсонической активности у суперселективных ингибиторов МАО-В в эксперименте.

Материал и методы. Паркинсонический синдром вызвали системным введением 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) мышам, галоперидола – крысам и пилокарпина мышам (Миронов А.Н., 2012; Salamone J.D., 2013).

Изучено 15 соединений-кандидатов, получивших шифры с S1 по S15. В качестве препарата сравнения использовался разагилин. Для исследования было использовано 180 белых мышей-самцов массой и 110 белых крыс-самцов.

Результаты. Среднее значение длины шага у нтактных мышей составило 6.24 ± 0.20 см, а при введении МФТП достоверно снизилось до 5.29 ± 0.18 см. Использование разагилина позволило нормализовать длину их шага. Из 15 исследуемых соединений достоверно восстанавливали среднюю длину шага вещества S1, S9, S12, S13 и S15. При анализе результатов теста «Открытое поле» введение мышам МФТП вызывало достоверное падение горизонтальной активности в 3 раза; разагилин препятствовал этому. Из исследуемых соединений горизонтальную активность восстанавливал только S9 и S13. Введение МФТП вызывало достоверное падение вертикальной активности в 5 раз; хотя разагилин и препятствовал этому, однако данный показатель все равно снижался в 1.9 раза ($p < 0.05$). По терапевтической активности сопоставимы с разагилином были соединения S9 и S13. Также МФТП достоверно в 2 раза снизило исследовательскую активность мышей; разагилин, хотя и препятствовал этому падению, но не полностью. Из исследуемых препаратов падению исследовательской активности препятствовали S5 (уровень разагилина) и S9 (уровень здоровых животных). Эксперимент по изучению действия препаратов на галоперидоловую каталепсию длился 180 минут. Среднее значение времени

усаживания в группе контроля составило 17.7 ± 4.3 сек в первый час после введения галоперидола, а затем 3.8 ± 1.8 и 2.9 ± 0.8 сек на через 2 и 3 часа эксперимента; продолжительность катаlepsии составила соответственно 92.6 ± 5.1 сек, 112.8 ± 3.6 сек и 112.1 ± 5.3 сек. Использование разагилина было эффективно лишь в течении первых 120 минут эксперимента. Положительный терапевтический эффект (хотя и уступающий разагилину) наблюдался у S1, S2, S11, S12 и S15. Более эффективно было введение S9 и S13. Для воспроизведения тремора у мышей использовался пилокарпин. При его введении тремор возникал через 39.2 ± 5.9 сек и длился 288.8 ± 21.1 сек. Применение разагилина в 2 раза повышало латентный период тремора и в 2.5 раза его снижало его длительность. Точно также действовали S9 и S13.

Выводы. Из 15 производных бензолсульфонамида только соединения S9 и S13 проявили значимый терапевтический потенциал, превышающий таковой разагилина. Эти препараты являются перспективными кандидатами для дальнейших доклинических исследований.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ИНГИБИТОРАМИ ФРЭС

Хлямов С.В., Маль Г.С., Артюшкова Е.Б.

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России

Курск

Актуальность. Частота возникновения артериальной гипертензии (АГ) в процессе противоопухолевой терапии ингибиторами vascular endothelial growth factor (VEGF) достаточно высока и варьирует в пределах 20-50%. АГ, индуцированная ингибиторами VEGF, характеризуется дестабилизацией АГ в 2-20% клинических наблюдений, что требует продолжения поиска наиболее эффективных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) для коррекции артериального давления (АД) при применении ингибиторов VEGF.

Материалы и методы. АГ у крыс Wistar смоделирована введением внутривенно бевацизумабом. Осуществлялась запись САД и ДАД у крыс-самцов Wistar комплексом для электрофизиологических исследований MP150 с обработкой данных «AcqKnowledge 4.4». 3 группы (возраст – 8 месяцев, масса – 400 ± 40 г), по 10 крыс-самцов в каждой группе. Группа № 1 – Бевацизумаб 15 мг/кг в неделю в течение

4-х недель. Группа № 2 – Бевацизумаб 15 мг/кг в неделю + комбинация лизиноприл 0,8 мг/кг/сутки с бисопрололом 0,4 мг/кг/сутки. Группа N 3 – Бевацизумаб 15 мг/кг в неделю + комбинация телмисартан 3,1 мг/кг/сутки с доксазонином 0,08 мг/кг/сутки. Обеспечена статистическая обработка цифровых экспериментальных данных с использованием программного обеспечения STATISTICA 12.6. Полученные точки измерения гемодинамических параметров соответствовали нормальному распределению (критерий Шапиро-Уилка, $p > 0,001$), поэтому группы с равной дисперсией подвергались оценке критерием Стьюдента. Достоверные различия принимались между сравниваемыми показателями при $p < 0,05$.

Результаты. Гемодинамические показатели были измерены у крыс до начала введения бевацизумаба (САД и ДАД: группа №1 – 126,5±2,9 и 84,1±1,8 мм рт. ст.; №2 – 124,1±2,9 и 82,8±2,8 мм рт. ст.; №3 – 130,7±3,0 и 90,0±3,1 мм рт. ст.). Устойчивый гипертензивный эффект бевацизумаба проявился на 6 день после 2 инъекции (САД и ДАД: группа №1 – 165,8±5,2 и 130,4±4,4 мм рт. ст.; №2 – 165,9±6,1 и 126,3±4,5 мм рт. ст.; №3 – 176,3±4,5 и 133,1±4,6 мм рт. ст.) ($p < 0,05$). Коррекция бевацизумаб-индуцированной АГ нефиксированными комбинациями АГТ продемонстрировало эффективность к 20 дню их применения, при этом в контрольной группе АД осталось повышенным (САД и ДАД: группа №1 – 168,2±6,4 и 133,1±6,0 мм рт. ст.; №2 – 117,6±3,1 и 79,9±3,1 мм рт. ст.; №3 – 115,8±5,8 и 75,4±5,0 мм рт. ст.) ($p < 0,05$).

Выводы. Инъекции бевацизумаба крысам в дозе 15 мг/кг один раз в неделю в совокупной дозе 60 мг/кг приводят к стойкому повышению артериального давления. Использование нефиксированных комбинаций антигипертензивных средств Лизиноприл + Бисопролол и Телмисартан + Доксазозин позволяют нормализовать артериальное давление, повышенное в результате применения бевацизумаба, и не допустить его повышения при продолжении введения бевацизумаба. В случае отсутствия противопоказаний, применение нефиксированной комбинации Телмисартан + Доксазозин при бевацизумаб-индуцированной артериальной гипертензии является более рациональным.

ИЗУЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ ЭКСПРЕСС-МЕТОДОМ ПРИ ЗАТЯЖНОЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ

Царукян А.А., Деньгина А.В., Бадирян Л.С.,
Карпов В.П., Батулин В.А., Ольшанская И.И.

ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России,

ГБУЗ СК «КДКБ»

Ставрополь

Актуальность. В период после пандемии COVID-19 отмечен резкий рост заболеваемости внебольничными пневмониями, вызванными *Mycoplasma pneumoniae*. Согласно литературным данным, в частности из Китая, более 90% штаммов данного возбудителя демонстрируют устойчивость к макролидам. При этом отмечается, что низкая эффективность терапии повышает риск развития тяжелых внелегочных осложнений. Сведения о распространенности антибиотикорезистентности *M. pneumoniae* на территории Российской Федерации остаются ограниченными и требуют детализации, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования. Изучить наличие антибиотикорезистентности у *M. pneumoniae* с помощью экспресс-метода у пациентов с затяжным течением респираторной инфекции.

Материалы и методы. В 2024-2025 гг. обследовано 34 пациента с затяжным течением респираторной инфекции (кашель более 2 месяцев, бронхообструктивный синдром, длительный субфебрилитет). Персистенция *M. pneumoniae* подтверждалась методом ПЦР, а также выявлением специфических IgM и IgG в сыворотке крови. Для экспресс-определения чувствительности к антибиотикам использовали тест-систему «Пневмо-тест» (НПО «ИммуноТэкс», Россия). Методика включала забор биоматериала соскобом с задней стенки глотки с последующим его переносом во флакон со средой. При наличии жизнеспособных и ферментативно активных микоплазм цвет среды изменялся от оранжево-красного до желтого в течение 24-48 часов, при этом среда сохраняла прозрачность. Затем на 96-луночном планшете проводили определение чувствительности выделенных возбудителей к основным для микоплазм антибактериальным средствам.

Результаты. Все пациенты в анамнезе перенесли внебольничную пневмонию с подтвержденной этиологической ролью *M. pneumoniae* (метод ИФА, IgM/IgG). Стартовая антибактериальная терапия проводилась

в основном азитромицином и амоксициллином/клавуланатом. При обследовании наличие *M. pneumoniae* было подтверждено ПЦР и с помощью «Пневмо-теста». Тестирование на чувствительность к антибиотикам выявило высокий уровень резистентности к азитромицину – 84%, к доксицилину – 25%, к левофлоксацину – 12,5% случаев. Назначение выбранного эффективного антибактериального препарата привело к выздоровлению всех обследованных пациентов.

Выводы. Неэффективная стартовая антибиотикотерапия при инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, не обеспечивает эрадикацию возбудителя и способствует затяжному течению заболевания. Использование экспресс-метода определения чувствительности к антибиотикам в случаях неэффективности стартовой терапии микоплазменной инфекции позволяет своевременно скорректировать лечение и улучшить клинические исходы.

IN SILICO СТРАТЕГИИ В СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ: ПРИМЕРЫ РЕАЛИЗАЦИИ И КЛЮЧЕВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Чеснокова Н.А., Шкиль Д.О.

ООО «ИИХР»

Химки

Актуальность. Современная доклиническая разработка лекарственных средств требует значительных временных затрат. Внедрение вычислительных методов позволяет значительно сократить этот этап, что подтверждает необходимость системного анализа успешных кейсов компьютерного проектирования в фармацевтической индустрии.

Цель исследования. Целью данной работы выступает обобщение практических примеров использования методов компьютерного моделирования на этапе ранней разработки инновационных лекарственных средств, а также демонстрация вклада вычислительных подходов в достижение ключевых критериев успеха drug discovery проектов на примере успешных кейсов компании.

Материалы и методы. В рассмотренных проектах применялись: структурно-ориентированный дизайн на основе рентгеноструктурных данных; молекулярный докинг; анализ взаимодействий белок-лиганд; конформационный анализ; молекулярная динамика; глубокое обучение для прогнозирования фармакокинетических параметров.

Результаты. На примере разработки модулятора дофаминовых рецепторов D1 показано достижение наномолярной активности и высокой селективности. В проекте ингибитора PARP-1 на основе анализа кокристаллических структур идентифицирован ключевой заместитель, формирующий индуцированный карман только в PARP-1, что обеспечило селективность кандидата. Для ингибитора нейраминидазы AV5080 моделирование мутантных форм вируса позволило рационализировать профиль резистентности и обосновать статус «best-in-class». В проекте разработки селективного ингибитора киназы молекулярно-динамическое моделирование выявило критическую роль водородной связи с остатком лизина, что повысило индекс селективности с 3,9 до 134,5. Модель глубокого обучения обеспечила количественное прогнозирование проницаемости гематоэнцефалического барьера (logBB) с высокой точностью.

Выводы. Компьютерное моделирование является неотъемлемым компонентом современного дизайна лекарств, позволяя: рационализировать селективность на молекулярном уровне, прогнозировать развитие резистентности, оптимизировать фармакокинетические свойства, сокращать сроки доклинической разработки. Интеграция вычислительных методов обеспечивает ускоренное создание соединений с улучшенным профилем эффективности и безопасности.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОБИЛЬНЫХ НАПОМИНАНИЙ О ПРИЁМЕ ПРЕПАРАТА И ДНЕВНИКА САМОКОНТРОЛЯ В ФОРМИРОВАНИИ УСТОЙЧИВОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО АЛЬЯНСА

Чинарев В.А.

*ГБУЗ «ОКСПНБ№1»,
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Челябинск*

Актуальность. Одним из ключевых индикаторов терапевтического альянса выступает приверженность назначенной фармакотерапии. Современные исследования указывают на то, что использование цифровых технологий, в частности мобильных приложений с напоминаниями, может улучшать регулярность приёма лекарств в краткосрочной перспективе (Smith J. et al., 2021). В то же время, традиционные методы, такие как ведение дневников самоконтроля, рассматриваются как инструменты,

усиливающие осознанность и вовлечённость в терапевтический процесс (Johnson L., 2022).

Цель исследования. Сравнить эффективность мобильных напоминаний о приёме препарата и бумажного дневника самоконтроля в формировании устойчивого терапевтического альянса у пациентов, перенесших первый психотический эпизод (ППЭ), в ходе трёхмесячного наблюдения.

Материалы и методы. Дизайн исследования – проспективное сравнительное открытое исследование. Работа выполнена в 2024 году на базе отделения первого психотического эпизода ГБУЗ «Областная клиническая специализированная психоневрологическая больница №1» г. Челябинска.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 45 от 12.01.2023). Объект изучения – 60 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет с диагнозом ППЭ (F23 по МКБ-10), стабилизированных после купирования острой симптоматики и получающих атипичные антипсихотики в амбулаторных условиях. Статистический анализ проводился с использованием IBM SPSS Statistics 26, уровень статистической значимости различий установлен как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Через один месяц наблюдения объективный показатель регулярности приёма препаратов в группе использования мобильного приложения был значимо выше (98% [95; 99] и 87% [80; 93] в группе бумажного дневника, $p=0,002$). Хотя объективная приверженность в группе использования цифрового ресурса оставалась несколько выше (96% [92; 98] и 91% [85; 95], $p=0,04$), ключевой параметр – оценка терапевтического альянса – стал значимо выше в группе использования бумажного дневника (85 [81; 89] и 79 [74; 83] в группе мобильного приложения, $p=0,009$).

Полученные результаты согласуются с данными Patel S., 2023 о том, что цифровые напоминания эффективно формируют рутинное поведение. Однако, как показывает исследование, этот метод в меньшей степени способствует глубокой внутренней работе пациента с пониманием болезни, которая, судя по всему, задействуется при регулярном ведении дневника. Необходимость ежедневно фиксировать самочувствие и связывать его с приёмом препарата стимулирует рефлексивность, укрепляя осознанное партнёрство с врачом, основанное не на внешнем сигнале, а на личном опыте.

Выводы. Мобильные напоминания о приёме лекарств обеспечивают высокую объективную регулярность приёма препаратов в краткосрочной перспективе. Использование структурированного бумажного дневника самоконтроля в течение трёх месяцев приводит к формированию

прочного терапевтического альянса и повышает осознание необходимости лечения у пациентов по сравнению с применением только мобильных напоминаний.

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ФЕРМЕНТА PARP-1

**Чутко А.Л., Петухова Н.В., Миколайчук О.В.,
Молчанов О.Е.**

*ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России,
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России
Санкт-Петербург*

Актуальность. Опухоли, ассоциированные с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* представляют собой подгруппу онкологических заболеваний, характеризующихся нарушением репарации ДНК и геномной нестабильностью. Несмотря на значительный прогресс в развитии таргетной терапии, химиотерапия остается стандартом лечения ряда видов рака, однако ее применение связано с низкой селективностью и токсичностью для здоровых тканей. Перспективным направлением является разработка ингибиторов поли(АДФ-рибозы) полимеразы (PARP), эффективных при дефектах репарации ДНК, включая BRCA-ассоциированные новообразования. Однако их широкое применение сопровождается развитием лекарственной устойчивости, что обуславливает необходимость поиска новых ингибиторов с улучшенными фармакологическими свойствами.

Цель исследования. Поиск новых ингибиторов PARP-1 методом виртуального скрининга на основе методов машинного обучения и молекулярного моделирования.

Материалы и методы. В качестве обучающей выборки для QSAR-моделирования использованы соединения с экспериментально определенной активностью (IC50) в отношении PARP-1 из базы ChEMBL (ChEMBL3105, n = 2836). Для виртуального скрининга использована выборка lead-like соединений ZINC20 (~12,5 млн молекул). Классификация по pIC50 выполнялась моделями ANN, RF и SVM с использованием дескрипторов Morgan fingerprints (RDKit). Структурное сходство с эталонными ингибиторами оценивалось на основании коэффициента Танимото. Induced Fit докинг проводился для структуры PARP-1 (PDB: 7KK3).

Докинг и молекулярная динамика для топ-комплексов были выполнены в Schrodinger Suites 2022-1.

Результаты. По результатам кросс-валидации наилучшие показатели продемонстрировала модель Random Forest (AUC = 0,92). Виртуальный скрининг с этой моделью позволил выделить 237 потенциально активных молекул. После анализа сходства с одобренными ингибиторами PARP-1 (олапариб, рукапариб, нирапариб, талазопариб) отобрано 60 соединений с наибольшим коэффициентом Танимото. Молекулярный докинг и метод ММ-GBSA показали, что только 12 соединений продемонстрировали более высокие энергии связывания по сравнению с известным ингибитором талазопарибом. По результатам молекулярной динамики наибольшую аффинность продемонстрировали молекулы ZINC001193471718, ZINC000257244255, ZINC000000211485. Полученные значения указывают на наличие характерных взаимодействий между лигандами и активным центром PARP-1. Анализ связей подтвердил стабильное взаимодействие лигандов с активным центром фермента.

Выводы. Выявлены 60 перспективных молекул, из которых 12 продемонстрировали высокую аффинность к PARP-1. По данным молекулярной динамики 5 соединений показали высокую стабильность комплексов. Определены ключевые аминокислотные остатки, участвующие в стабилизации комплексов, характерных для известных ингибиторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации в рамках научного проекта № 1024022100070-3-3.2.21 (Создание селективного ингибитора поли(ADP-рибозо)-полимеразы первого типа (PARP1) на основе конденсированных гетероциклических систем).

ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ СИНДРОМА ДЛИТЕЛЬНОГО РАССТРОЙСТВА ВОСПРИЯТИЯ ВСЛЕДСТВИЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Шайдеггер Ю.М.

*ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России
Москва*

В последние годы отмечается рост различных расстройств вследствие употребления новых психоактивных веществ (ПАВ). Одним из таких рас-

стройств является ПАВ-индуцированный синдром длительного расстрой-ства восприятия (СДРВ), стандарты терапии которого в настоящее время отсутствуют.

Цель исследования. Оценка эффективности симптоматической фармакотерапии проявлений СДРВ у пациентов с ПАВ-индуцированными расстройствами восприятия.

Материалы и методы. В открытом натуралистическом исследовании приняли участие 94 пациента с нарушениями визуального восприятия и деперсонализационно-дереализационными расстройствами (ДП-ДР), сопровождаемые аффективными нарушениями, которые были связаны с употреблением ПАВ, но возникли после полного их выведения из организма. Ввиду отсутствия клинических рекомендаций, лечение назначалось симптоматически, в соответствии с симптоматикой на момент обращения, наличием ассоциированных депрессивных расстройств и тяжестью состояния по шкале CGI-S. Выделено 4 режима терапии: монотерапия транквилизаторами (4,6%, n=5; тофизопам 100-150 мг/сут., этифоксин 100-150 мг/сут. 3-4 нед.); монотерапия антидепрессантами (15,7%, n=17; СИОЗС/СИОЗСН); монотерапия нормотимиками (21,3%, n=23; ламотриджин 200-400 мг, вальпроаты 600-1500 мг); комбинированная терапия нормотимиками и антидепрессантами (46,3%, n=50). 1. Транквилизаторы назначались пациентам с “легким расстройством” (в 80%) по шкале CGI-S, при повышенной тревожности (ситуативная тревога $51,55 \pm 8,38$ по STAI), сопровождаемой ДП-ДР ($118,50 \pm 31,53$ по шкале CDS), при слабо выраженных нарушениях визуального восприятия ($11,0 \pm 11,7$) без актуальных депрессивных расстройств ($8,36 \pm 3,89$ по шкале BDI); молодым пациентам ($20,3$ ($19,3, 21,1$)), с наиболее короткой длительностью СДРВ < 3 мес. (vs 42 мес. на нормотимиках, $p=0,006$); в 60% было достигнуто улучшение по шкале CGI-I. 2. Антидепрессанты назначались пациентам с “легким”, “умеренным” (по 41,18%; n=7) и реже “выраженным” (17,65%; n=3) СДРВ по шкале CGI-S; с коморбидной депрессией ($16,3 \pm 8,9$ по шкале BDI), при умеренно выраженных ДП/ДР ($74,9 \pm 22,3$ CDS) и визуальных нарушениях ($16,5 \pm 3,7$); пациентам с наиболее ранним манифестом СДРВ 25 лет (84%, $p < 0,001$). Положительный ответ по шкале CGI-I был достигнут в 52,5%.

Выводы. Моно- и комбинированная терапия антидепрессантами превосходит нормотимики по эффективности ($p=0,010$), требуются РКИ для стандартизации режимов терапии.

**ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФИЯ У РАЗНЫХ ВИДОВ
ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**
Шамрай Е.А., Матичина А.А., Кательникова А.Е.
*АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
Санкт-Петербург*

Актуальность. Оценка офтальмотоксичности лекарственных препаратов и функциональных особенностей нейронов сетчатки при моделировании патологий зрительного анализатора является высоко информативной составляющей доклинических исследований. Широкое распространение получила электроретинография (ЭРГ) – малоинвазивный метод диагностики состояния сетчатки. В его основе – регистрация электрических ответов клеток на световой стимул с получением результатов в виде графиков волн. При анализе данных ЭРГ оценивают параметры «а»- и «b»-волны, характеризующие активность фоторецепторных и биполярных нейронов (Артюшина Ю.Ю., 2018). Сложность интерпретации результатов ЭРГ связана с отсутствием в литературе референсных значений для разных видов животных. Это обусловлено высокой чувствительностью ЭРГ к различным факторам (Науменко Л.В., 2025).

Цель исследования. Оценить показатели ЭРГ в норме для разных видов лабораторных животных.

Материалы и методы. Исследование проводили на 14 кошках (7 самцов и 7 самок) и 20 собаках (10 самцов и 10 самок). Регистрацию ЭРГ выполняли с помощью электроретинографа «Нейро–МВП» на обоих глазах каждого животного. ЭРГ предшествовал офтальмологический осмотр животных для отбора особей без патологий глаз. Процедуру ЭРГ осуществляли в помещении при постоянных условиях: освещенность 0,5 лк, температура 21 °С, влажность 55%. Животные предварительно проходили темновую адаптацию в течение 30 минут. Использовали мидриатик Мидримакс® и пропофол 1% в качестве анестетика во время регистрации электрических потенциалов. На графиках анализировали латентность «а»- и «b»-волн, амплитуду «а»-волны и участка «a-b» (Cho В.-J., 2016). Анализ данных проводили в программе Statistica 10. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента при $p \leq 0,05$.

Результаты. Для кошек установлены следующие показатели: латентность «а»-волны – $11,4 \pm 2,4$ мс ($M \pm SD$), ее амплитуда – $63,4 \pm 34,5$ мкВ; латентность «b»-волны – $26,7 \pm 4,8$ мс; амплитуда участка «a-b» – $236,3 \pm 119,7$ мкВ. Для собак характерно: латентность «а»-волны

– $11,3 \pm 2,2$ мс, ее амплитуда – $41,1 \pm 17,9$ мкВ; латентность «b»-волны – $26,0 \pm 3,5$ мс; амплитуда участка «a-b» – $79,6 \pm 34,1$ мкВ. Достоверных отличий по показателям у самцов и самок одного вида не выявлено. В ходе ранее проведенного нами эксперимента по моделированию дистрофии сетчатки у кроликов показано, что при развитии патологии достоверно изменяется амплитуда участка «a-b». Однако, из-за большой variability показателя в норме затруднена возможность проведения сравнения полученных результатов между животными разных видов.

Выводы. Получены референсные значения по параметрам ЭРГ у кошек и собак. Результаты работы являются основой для корректной интерпретации данных в эксперименте, оценки качественной и количественной информации о состоянии клеток сетчатки. Для применения ЭРГ в доклинической практике необходимо установление референсных значений для каждого вида животных в связи с видовыми особенностями зрительного анализатора.

КОРРЕЛЯЦИЯ МАССЫ И КОНЦЕНТРАЦИИ ПРЕПАРАТА БИКАЛУТАМИД В КРОВИ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Шаршов Д.В.

ООО «Аспектус фарма»

Москва

Актуальность. Бикалутамид — нестероидный ингибитор андрогеновых рецепторов, применяемый для лечения рака предстательной железы (РПЖ). В 2024 году на основании разрешения на проведение клинического исследования МЗ РФ было проведено изучение биоэквивалентности двух препаратов бикалутамида, 50 мг с участием здоровых добровольцев. Результаты проведенного исследования позволили установить биоэквивалентность препаратов бикалутамида. Для выявления взаимосвязи массы здоровых добровольцев с концентрацией препарата в крови в программной среде R дополнительно было выполнено компьютерное моделирование данных показателей и построена логарифмическая модель зависимости показателей St_{max} добровольцев от массы тела.

Цель исследования. Выявить наличие или отсутствие взаимосвязи St_{max} препарата бикалутамид 50 мг у добровольцев, оценить ее величину.

Материалы и методы. В открытом рандомизированном клиническом исследовании сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов бикалутамид принимали участие 62 добровольца мужского

пола в возрасте от 20 до 44 лет, массой тела от 68,3 до 89,0 кг. Таким образом, разница в массе добровольцев составила 20,7 кг, что составляло 30,3%. Дизайн исследования предлагал однократный прием препарата в дозе 50 мг с последующей оценкой фармакокинетических параметров в лаборатории. Согласно имеющимся публикациям, коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) для показателя C_{max} бикалутамида составляет 16.88%.

Результаты. Компьютерное моделирование позволило выявить наличие практически линейной связи между массой тела и C_{max}, анализ остатков модели позволил предположить, что нормализующее преобразование улучшит качество описания данных. Было применено наиболее часто встречающееся нормализующее преобразование – преобразование Box-Cox (логарифмирование) и получено итоговое уравнение кривой: $C_{max} = \exp(7.15 - 0.006 * \text{масса})$, причем коэффициент перед параметром масса отличался от 0 (был статистически значим). В процентном соотношении C_{max} для минимальной массы добровольцев значимо (доверительный интервал не содержит 1) больше, чем C_{max} для максимальной в 1.15 [;1.01, 1.3] раза (или, соответственно, на 15% с доверительным интервалом от 1% до 30%).

Выводы. Проведенное исследование позволило установить взаимосвязь между увеличением массы тела добровольцев и снижением C_{max} препарата бикалутаимид в крови у здоровых добровольцев. Учитывая необходимость длительного применения препарата при лечении РПЖ, возможно, проведенное моделирование позволит врачам-онкологам более точно назначать терапию бикалутаимидом и предупреждать возникновение нежелательных явлений у пациентов в зависимости от массы тела.

**МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ, СИНТЕЗ
И ИДЕНТИФИКАЦИЯ КОВАЛЕНТНОГО КОНЬЮГАТА
ОКСИДА ГРАФЕНА С ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТОЙ КАК
НОСИТЕЛЯ ЦИТОСТАТИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ НА ОСНОВЕ
1,3,5-ТРИАЗИНОВ С ФОТОТЕРМИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ**
Шемчук О.С., Петухова Н.В., Шаройко В.В., Семёнов К.Н.
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России
Санкт-Петербург

Актуальность. Современная медицина активно развивает технологии направленного транспорта лекарственных средств. Графеновые мате-

риалы обладают способностью эффективно поглощать свет в инфракрасной области спектра, что позволяет использовать их для фототермической терапии, при которой опухолевые клетки разрушаются под действием локального нагрева. Таким образом, создание новых полифункциональных систем адресной доставки лекарств является актуальной задачей экспериментальной токсикологии и медицинской химии. Это соответствует приоритетам России в области науки и технологий, направленным на переход к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине.

Цель исследования. Целью данной работы является теоретическое обоснование и подтверждение способности нового ковалентного конъюгата оксида графена с фолиевой кислотой к эффективному связыванию с фолатным рецептором альфа (FR α) методами молекулярного моделирования для создания новых перспективных материалов для адресной доставки лекарств на основе цитостатических препаратов (малых молекул 1,3,5-триазинов), обладающих противоопухолевой активностью, низкой системной токсичностью и фототермической активностью.

Материалы и методы. Молекулярное моделирование осуществляли с использованием пакета программ Schrödinger. Кристаллическая структура альфа-субъединицы фолатного рецептора человека (FR) в комплексе с фолатом была получена из базы данных Protein Data Bank (PDB) (PDB ID: 4LRH). Идентификация конъюгатов проведена методами электронной, инфракрасной спектроскопии, рентгенофазового анализа, ЯМР-спектроскопии, оптической микроскопии, высокоэффективной жидкостной хроматографии и (хромато)масс-спектрометрии, элементного анализа, термогравиметрическим методом. Для изучения токсичности конъюгатов был использован метод проточной цитометрии для анализа клеточного цикла, выживаемости клеток, метод ДНК-комет для анализа генотоксичности, МТТ-теста для анализа цитотоксичности, измерение пролиферации клеток электроимпедансным методом и измерение эндцитоза.

Результаты. Методами молекулярного докинга и молекулярной динамики подтверждено, что ковалентное присоединение фолиевой кислоты к оксиду графена не нарушает её способности к связыванию с фолатным рецептором альфа (FR α). Установлено, что конъюгат образует стабильный комплекс с FR α на протяжении 300 нс моделирования. Полученные теоретические данные обосновывают перспективность практического применения синтезированного конъюгата в качестве платформы для адресной доставки цитостатических агентов (в частности, производных 1,3,5-триазинов) к опухолевым клеткам, гиперэкспрессирующим FR α . Отработан

подход к получению наноформ на основе высокоокисленного оксида графена. Показана адресность действия синтезированных конъюгатов, высокая и избирательная цитотоксичность на широком спектре клеточных линий (карцинома шейки матки HeLa, аденокарцинома легкого A549, карцинома молочной железы MCF-7, карцинома поджелудочной железы PANC-1); показана возможность проведения фототермической терапии с использованием синтезированных конъюгатов.

Выводы. Проведено молекулярное моделирование, синтез и идентификация ковалентного конъюгата оксида графена с фолиевой кислотой и показано его действие как носителя цитостатических молекул на основе 1,3,5-триазинов с фототермическим эффектом.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ГЕНОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ: ОТ ОЦЕНКИ К ПРОГНОЗУ

Шредер О.В.

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
Москва*

Актуальность. Актуальность математического моделирования (MIDD) в токсикологии и разработке лекарственных средств (ЛС) сегодня не вызывает сомнений. Это подтверждается активным внедрением программы Tox21 (FDA, 2021) и рекомендаций ICH M15 (2025). MIDD позволяет преодолевать ограничения традиционных подходов, связанные со спецификой заболеваний, а также этическими и практическими сложностями, что особенно важно при разработке ЛС для уязвимых групп пациентов. Кроме того, MIDD предоставляет мощные инструменты для доклинических исследований безопасности ЛС и позволяет проводить глубокий анализ генотоксических эффектов, что имеет большое практическое значение.

Цель исследования. Целью работы практическое введение в математическое моделирование генотоксических эффектов на примере экспериментальных моделей тератогенеза.

Материалы и методы. Методика работы включает экспериментально-аналитические и статистические методы исследования. Исследование генотоксичности экспериментальных тератогенов проводили на тканях эмбрионов и плаценты крыс с помощью метода ДНК-комет. Анализировали степень повреждения ДНК, учитывая продолжительность воздействия

тератогенов. Математическая модель суммарной величины генотоксических эффектов потенциального генотоксиканта разработана на основе формулы площади трапеции $S = (A + B) / 2 \times h$.

Результаты. В работе представлен подход к математическому моделированию, на основе формулы площади трапеции в модификации $AUC_{t2-t1} = ((At_1 + Bt_2) / 2) \times h$, где, AUC_{t2-t1} – суммарная величина генотоксических эффектов рассчитанная за период воздействия тератогенов. Рассмотрено, как модели частотного распределения клеток с разной степенью генотоксического повреждения помогают раскрыть связь между повреждением ДНК и аномалиями развития у эмбрионов крыс. Представленные подходы, позволяют количественно оценить и предсказать последствия повреждения генетического материала.

Выводы. Разработана модель зависимости «% ДНК-комет – время» (AUC_{t2-t1}) и «апоптотические кометы – время» (AUC_{t2-t1}), которая предназначена для анализа совокупной величины генотоксических эффектов за весь период воздействия генотоксического фактора в тканях плацент и эмбрионов. Использование математических моделей для прогнозирования безопасности и эффективности ЛС позволяет на доклиническом этапе оценить совокупный генотоксический риск. Такой подход выявляет ключевые факторы риска, связанные с генотоксическими эффектами ЛС, и прогнозирует их безопасность для человека».

ПОИСК СУРРОГАТНЫХ КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК: ОБЗОР КОНЦЕПЦИИ И СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ИХ ОЦЕНКИ

Энгин Д.С.

АО «Биокад»

Москва

Актуальность. Суррогатная конечная точка (КТ) — биомаркер, предназначенный для замены клинической конечной точки. Ожидается, что суррогатная конечная точка будет предсказывать клиническую пользу на основе эпидемиологических, терапевтических, патофизиологических или других научных данных (BDWG, 2001). Некоторые предполагаемые суррогатные КТ в настоящее время оцениваются с использованием двухуровневого подхода, который заключается в анализе того, (i) связан ли потенциальный маркер с конечной точкой у отдельных пациентов и

(ii) можно ли использовать эффект лечения на суррогатную конечную точку для надежного прогнозирования влияния лечения на клиническую КТ (Buuse, 2022). Такой метод, однако, может игнорировать «суррогатный парадокс» (“surrogate paradox”) — ситуацию, при которой лечение оказывает положительное влияние на суррогатную КТ, суррогатная КТ положительно ассоциирована с клинической КТ, но лечение оказывает отрицательное влияние на клиническую КТ (VanderWeele, 2013). Принимая во внимание клинические исследования, в которых наблюдался «суррогатный парадокс» (Ruskin, 1989), очевидно, что для использования суррогатного маркера при принятии решения об эффекте лечения выбор формальной статистической методологии валидации суррогатной КТ крайне важен.

Цель исследования – систематически проследить эволюцию статистических определений и методов валидации суррогатных КТ, оценивая предположения и ограничения каждого подхода.

Материалы и методы. Был проведен обзор литературы, включающий хронологический подход для отслеживания эволюции темы; ключевые публикации определялись по количеству цитирований.

Результаты. Ранние определения суррогатных КТ были преимущественно ассоциативными: (Prentice, 1989) определил, что валидной суррогатной КТ может считаться такая точка, при которой лечение (Z) и клиническая КТ (T) условно независимы при наличии маркера (S). Фридман ослабил критерий, введя показатель PE — долю влияния Z на T , которая объясняется S (Freedman, 1992). Развитие причинно-следственного анализа привело к формированию двух парадигм: causal effectiveness (CE) и causal association (CA). В рамках CE различают прямое воздействие лечения Z на T и опосредованное воздействие Z на T через S . В рамках CA рассматривают причинное влияние лечения на клинический исход при условии причинного влияния лечения на биомаркер (Joffe & Greene, 2009). Principal stratification (Frangakis & Rubin, 2002) предлагает альтернативный подход, основанный на совместном потенциальном исходе ($S(0)$, $S(1)$) для оценки эффектов лечения в стратах. Мета-аналитические методы (Buuse, 2000) позволяют оценить взаимосвязь между суррогатной КТ и клиническим результатом на индивидуальном уровне и взаимосвязь между эффектами лечения на биомаркер и на клинический результат на уровне исследования.

Выводы. Разнообразие существующих методов подчеркивает, что переход к статусу «валидированной суррогатной КТ» не является универ-

сальной процедурой и требует накопления конвергентных доказательств из различных подходов и должна проводиться с учетом клинического контекста.

THE EFFICACY OF CAR-T IN TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA (RCC)

Gudivada Nikhil, Tkhu Le Chang

Bashkir State Medical University (BSMU)

Ufa city

Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy works on the principle of altering autologous or allogenic T-cells and strengthening their anti-tumor abilities through genetic modification as a part of a multi-step process. It showed successful outcomes in treatment of CD19/ B-cell associated hematological malignancies. Preclinical and ongoing clinical trials are in development to bridge the gap between its use in theory and in clinics for renal cell carcinoma (RCC) treatment. A comprehensive analysis of scholarly articles was conducted on Pubmed and Google scholar databases to segregate the robust literature suitable for comparing the efficacy of CAR-T therapy with traditional treatment modalities. A total of 60 results were obtained on Pubmed and 18,000 results were obtained in Google scholar. The search was limited to articles and clinical trials published in the last 5 years to ensure efficient inclusion of the latest preclinical and clinical advancements in relation to CAR-T. Conventional RCC treatment approaches include chemotherapies, radiotherapies, and classical nephrectomy procedures. However, they are faced with prominent challenges including tumor recurrence and development of dismal complications. Evolution of CAR vectors targeting RCC specific antigens (AXL, ROR2, c-Met) and non-specific antigens (CAIX, CD70, EGFR, MUC1) was noted in clinical trials, with the inclusion of multiple co-stimulatory domains. ALLO-316, a CD70 (cluster of differentiation 70) targeting CAR-T construct, tackles graft versus host disease, which is a major challenge in allogenic CAR-T cell infused patients. CD70 has a broad expression in tumor cells but shows limited expression in normal physiological tissues, making it a lucrative biomarker, reducing off target toxicities, and strengthening anti-tumor defences. The patients received conditioning chemotherapy by cyclophosphamide and fludarabine before CAR-T cell infusion intravenously and further evaluated for adverse events. Combinations of third generation anti-CAIX (carbonic anhydrase IX

isoform) CARs with bevacizumab, immune-checkpoint inhibitors supported efficient tumor regression, in comparison to its older models. However, mild toxicities, after the clinical trials included cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), which were manageable. Immunotherapy has been hailed as a prominent frontier in treating cancers, out of which CAR-T therapy in combination with immune checkpoint inhibitors, monoclonal antibodies shows immense promise as a novel treatment modality, supplemented by the rising number of clinical studies in the past decade, despite the manufacturing complications and their challenging limitations.

ТЕЗИСЫ XIII ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И КЛИНИЧЕСКИХ
ИСПЫТАНИЙ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ»

[ЭЛЕКТРОННЫЙ РЕСУРС]

Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2026 г

Под ред. Э.Э. Звартау, Е.М. Крупицкого, А.В. Волуйской,
Т.С. Ярославцевой

Режим доступа:
свободный.

Сдано в набор

Подписано

Формат 60×84 1/16 (А5, 145×200 мм).

Гарнитура «Таймс»

Электронн. данные (1 файл, Mb)

Дизайн, верстка: Терентьева Е. Э.

Выпущено:

ISBN

©

