



2022 Том / Volume X

№ 2

Научно-практический журнал
Scientific and Practical Journal

ISSN 2307-9266
e-ISSN 2413-2241

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

PHARMACY & PHARMACOLOGY



Обзоры, лекции
Reviews, Lectures

Фармакогнозия, ботаника
Pharmacognosy, Botany

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

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

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

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

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

**Экономика и менеджмент
медицины**
Economy and Management
of Medicine

Фармацевтическое образование
Pharmaceutical Education

**Дискуссии, рецензии, юбилеи,
научные школы, история
фармации и фармакологии**
Discussions, Referee Reports,
Anniversaries, Schools
of Thought, History
of Pharmacy and
Pharmacology



Научно-практический журнал

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Периодичность 6 номеров в год

Том 10, Выпуск 2, 2022

Свидетельство регистрации СМИ:
ПИ №ФС77-67428 от 13.10.2016 г.

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Главный редактор

Петров Владимир Иванович академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Заместители главного редактора

Озеров Александр Александрович доктор химических наук, профессор, г. Волгоград, Россия

Черников Максим Валентинович доктор медицинских наук, доцент, г. Пятигорск, Россия

Редакционная коллегия

Фармакогнозия, ботаника

Куркин Владимир Александрович доктор фармацевтических наук, профессор, г. Самара, Россия

Зилфикаров Ифрат Назимович профессор РАН, доктор фармацевтических наук, г. Москва, Россия

Фармацевтическая технология и биотехнология

Саканян Елена Ивановна доктор фармацевтических наук, профессор, г. Москва, Россия

Фармацевтическая и токсикологическая химия / Информационные технологии в фармации

Вавер Ивона PhD, профессор, г. Варшава, Польша

Фармакология и клиническая фармакология

Ханферьян Роман Авакович доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, Россия

Буске Паскаль MD, профессор, г. Страсбург, Франция

Кампизи Коррадино профессор, MD, PhD, г. Генуя, Италия

Организация и экономика фармацевтического дела / Экономика и менеджмент медицины

Наркевич Игорь Анатольевич доктор фармацевтических наук, профессор, г. Санкт-Петербург, Россия

Сомасундарам Субраманиан MD, Россия/Индия

Статьи, представленные в разделы **Обзоры, лекции / Фармацевтическое образование / Дискуссии, рецензии, юбилеи, научные школы, история фармации и фармакологии** могут быть рассмотрены любыми членами редакционной коллегии.

Ответственный секретарь: Корянова Ксения Николаевна, кандидат фармацевтических наук, г. Пятигорск, Россия

Корректор: Мищенко Екатерина Сергеевна, г. Пятигорск, Россия

Переводчик: Давыденко Любовь Григорьевна, кандидат филологических наук, доцент, г. Пятигорск, Россия

Технический редактор: Доценко Марина Александровна, г. Пятигорск, Россия

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

Адрес издательства: 357532, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, 11.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

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

www.pharmpharm.ru

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

Формат А4, тираж 1000 экз. Цена свободная.

Журнал «Фармация и фармакология» включен в перечень рецензируемых научных изданий, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и в соответствии с пунктом 5 правил формирования перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (Перечень ВАК), Scopus, Web of Science (ESCI), РИНЦ, eLibrary, ВИНТИ, РГБ, КиберЛенинка, Соционет, EMBASE, Chemical Abstracts (CAS), Directory of Open Access Journals (DOAJ), EBSCO Discovery Service, RNMJ, University of CAMBRIDGE, Ulrich'sWeb, Google Scholar, Biefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD), Research Bible, Open Archives Initiative, Academic Keys, JournalTOCs, WorldCat, OpenAIRE, University of Oxford, The British Library, Universitait Gent, Université de Montréal, University of Saskatchewan.

Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами в ООО «Амирит»,
410004, г. Саратов, ул. Чернышевского, 88.

© ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава России, 2022
© Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, 2022
© Авторы, 2022

Editor-in-Chief

Vladimir I. Petrov

Academician RAS, PhD (Medicine), Professor, Volgograd, Russia

Deputy Editor-in-Chief

Aleksandr A. Ozerov

PhD (Chemistry), Professor, Volgograd, Russia

Maxim V. Chernikov

PhD (Medicine), Associate Professor, Pyatigorsk, Russia

Editorial Board

Pharmacognosy, Botany

Vladimir A. Kurkin

PhD (Pharmacy), Professor, Samara, Russia

Ifrat N. Zilfikarov

PhD (Pharmacy), Professor of the RAS, Moscow, Russia

Pharmaceutical Technology and Biotechnology

Elena I. Sakanyan

PhD (Pharmacy), Professor, Moscow, Russia

Pharmaceutical and Toxicological Chemistry / Information Technologies in Pharmacy

Iwona Wawer

PhD, Professor, Warsaw (Poland)

Pharmacology and Clinical Pharmacology

Roman A. Khanfer`yan

PhD (Medicine), Professor, Moscow, Russia

Pascal Bousquet

MD, PhD Professor, Strasbourg, France

Campisi Corradino

Professor, MD, PhD, Genoa, Italy

Organization and Economy of Pharmacy / Economy and Management of Medicine

Igor A. Narkevich

PhD (Pharmacy), Professor, Saint-Petersburg, Russia

Somasundaram Subramanian

MD, Russia/India

Manuscripts presented in sections **Reviews, Lectures / Pharmaceutical Education / Brief Reports / Discussions, Referee Reports, Anniversaries, School of Thought, History of Pharmacy and Pharmacology** can be considered by any members of the editorial board.

Executive Editor: Koryanova Ksenia N., PhD (Pharmacy), Pyatigorsk, Russia

Proofreader: Mischenko Ekaterina S., Pyatigorsk, Russia

Translator: Davydenko Lubov G., PhD (Philology), Associate Professor, Pyatigorsk, Russia

Technical editor: Dotsenko Marina A., Pyatigorsk, Russia

Founder: Volgograd State Medical University. 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

Editors office address: 11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University

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

www.pharmpharm.ru

Union catalogue. Russian Press / Newspapers and journals. Code 94183

A4 size, 1000 issues circulation. Price free

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

Printed in the LLC "Amirit" in accord with provided materials, 410004, Saratov, 88, Chernishevsky Str.

© Volgograd State Medical University, 2022

© Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, 2022

©Authors, 2022

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ОБЗОРЫ, ЛЕКЦИИ / REVIEWS, LECTURES

<i>Д.В. Куркин, Е.Е. Абросимова, Д.А. Бакулин, Н.С. Ковалев, М.А. Дубровина, А.В. Борисов, А.В. Стрыгин, Е.И. Морковин, И.Н. Тюренков</i>	<i>D.V. Kurkin, E.E. Abrosimova, D.A. Bakulin, N.S. Kovalev, M.A. Dubrovina, A.V. Borisov, A.V. Strygin, E.I. Morkovin, I.N. Tyurenkov</i>
МОДУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СИНТАЗ ОКСИДА АЗОТА В КАЧЕСТВЕ ПОДХОДА К ТЕРАПИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ130	ACTIVITY MODULATION OF VARIOUS NITRIC OXIDE SYNTASES AS AN APPROACH TO ENDOTHELIAL DYSFUNCTION THERAPY.....130
<i>А.А. Таубэ, Т.А. Буянова, Е.И. Саканян</i>	<i>A.A. Taube, T.A. Buyanova, E.I. Sakanyan</i>
МИНИМИЗАЦИЯ РИСКОВ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПЫЛЬЦЫ НА СТАДИИ ЗАГОТОВКИ СЫРЬЯ154	MINIMISATION OF RISKS ASSOCIATED WITH THE USE OF POLLEN-BASED MEDICINES, AT THE STAGE OF POLLEN COLLECTION.....154

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / RESEARCH ARTICLE

Фармакология и клиническая фармакология / Pharmacology and Clinical Pharmacology

<i>И.С. Крысанов, Е.В. Макарова, В.Ю. Ермакова</i>	<i>I.S. Krysanov, E.V. Makarova, V.Yu. Ermakova</i>
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАНРЕОТИДА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ АКРОМЕГАЛИИ В УСЛОВИЯХ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....164	COMPARATIVE PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF LONG-ACTING LANREOTIDE USED IN ACROMEGALY THERAPY WITHIN CONDITIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION HEALTH CARE SYSTEM164
<i>А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, Е.А. Егорова, Е.И. Коняева, Н.В. Матвеева</i>	<i>A.V. Matveev, A.E. Krashenninnikov, E.A. Egorova, E.I. Konyaeva, N.V. Matveeva</i>
ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ОПЫТ АНАЛИЗА РЕГИОНАЛЬНОЙ БАЗЫ ДАННЫХ174	GENDER CHARACTERISTICS OF ADVERSE DRUG REACTIONS DEVELOPMENT: EXPERIENCE OF REGIONAL DATABASE ANALYSIS.....174
<i>Е.А. Орлова, И.П. Дорфман, А.Р. Умерова, Б.И. Кантемирова, М.А. Орлов, М.А. Абдуллаев</i>	<i>E.A. Orlova, I.P. Dorfman, A.R. Umerova, B.I. Kantemirova, M.A. Orlov, M.A. Abdullaev</i>
ЭКОНОМИЧЕСКИЙ УЩЕРБ ОТСУТСТВИЯ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ КАК ФАКТОРА РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ.....187	ECONOMIC DAMAGE OF PNEUMOCOCCAL VACCINATION ABSENCE AS A RISK FACTOR FOR COMPLICATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.....187
<i>В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, А.В. Пономарева, О.В. Шаталова, Я.В. Левина</i>	<i>V.I. Petrov, A.Yu. Ryazanova, A.V. Ponomareva, O.V. Shatalova, Ya.V. Levina</i>
КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПАЦИЕНТАМИ С COVID-19198	CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICS CONSUMPTION BY COVID-19 PATIENTS198
<i>Д.И. Поздняков, С.Л. Аджирахметова, Н.Н. Вдовенко-Мартынова</i>	<i>D.I. Pozdnyakov, S.L. Adzhiakhmetova, N.N. Vdovenko-Martynova</i>
ОЦЕНКА УРОВНЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ACTINIDIA ARGUTA (SIEBOLD ET ZUCC.) PLANCH. EX MIQ., ВЫРАЩИВАЕМОЙ В РЕГИОНЕ КАВКАЗСКИХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД207	EVALUATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY LEVEL OF ACTINIDIA ARGUTA (SIEBOLD ET ZUCC.) PLANCH. EX MIQ. PLANT RAW MATERIAL, GROWN IN THE CAUCASIAN MINERAL WATERS REGION207
<i>О.А. Радаева, Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская, А.В. Таганов, П.А. Белый, Ю.А. Костина, Е.В. Негоднова, С.В. Машнина, Д.В. Бессейнов, М.С. Искандярова, В.В. Еремеев, Н.М. Чумаков</i>	<i>O.A. Radaeva, L.A. Balykova, K.Ya. Zaslavskaya, A.V. Taganov, P.A. Bely, Yu.A. Kostina, E.V. Negodnova, S.V. Mashnina, D.V. Bessheynov, M.S. Iskandaryarova, V.V. Eremeev, N.M. Chumakov</i>
ИЗУЧЕНИЕ ОТДАЛЕННЫХ КЛИНИКО- ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ФАВИПИРАВИРА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ217	STUDY OF LONG-TERM CLINICAL AND PATHOGENETIC EFFECTS OF FAVIPIRAVIR-BASED ANTI-VIRAL DRUG IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME IN POST-COVID PERIOD217

УДК 615:546.172.6:6116.42



МОДУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СИНТАЗ ОКСИДА АЗОТА В КАЧЕСТВЕ ПОДХОДА К ТЕРАПИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Д.В. Куркин, Е.Е. Абросимова, Д.А. Бакулин, Н.С. Ковалев, М.А. Дубровина,
А.В. Борисов, А.В. Стрыгин, Е.И. Морковин, И.Н. Тюренков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

E-mail: strannik986@mail.ru

Получена 16.11.2021

После рецензирования 10.02.2022

Принята к печати 11.03.2022

Оксид азота как терапевтический подход к лечению сердечно-сосудистых заболеваний привлек внимание исследователей еще в конце XIX века. Являясь вазодилататором, оксид азота может быть уникальным терапевтическим средством для лечения гипертензии и, как следствие, почечной недостаточности и гипертрофии левого желудочка.

Цель. Проанализировать данные литературы о возможных путях модуляции активности различных синтаз оксида азота в качестве подхода к терапии эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы. При поиске материала для написания обзорной статьи использовали такие реферативные базы данных, как PubMed, Google Scholar, e-Library, и др. Поиск осуществлялся по публикациям за период с 1990 по 2021 г. Параметрами для отбора литературы были выбраны следующие слова и словосочетания: оксид азота; NO-синтаза; эндотелиальная дисфункция; активатор NO-синтазы; ингибитор NO-синтазы.

Результаты. В статье представлена история открытия оксида азота и его биологическая роль, процесс его биосинтеза, а также изоформ ферментов его синтезирующих (NOS): нейрональной – nNOS, эндотелиальной – eNOS и индуцибельной iNOS и их роль в нормальной и патологической физиологии. Рассмотрен процесс разобщения NOS (его молекулярных механизмов) в качестве основы эндотелиальной дисфункции. Представлены примеры фармакологической коррекции (BH₄, ингибиторы аргиназы, статины, ресвератрол). Кроме того, описаны активаторы синтаз NO (кальция добезилат, cavNOxin, и некоторые активаторы транскрипции NOS), а также неселективные (L-NMMA, 1-NNA, L-NAME, ADMA, 546C88, VAS203) и селективные (L-NIO, 7-нитроиндазол, амингуанидин, L-NIL, GW273629, GW274150, кавтра-тин) ингибиторы синтаз оксида азота.

Заключение. Синтазы оксида азота продолжают оставаться перспективными мишенями для разработки средств, модулирующих их активность для коррекции различных патологий. В качестве терапевтического подхода модуляция активности синтазы оксида азота может быть реализована для лечения эндотелиальной дисфункции, являющейся причиной осложнений многих заболеваний.

Ключевые слова: оксид азота (II); NO-синтаза; эндотелиальная дисфункция; cavNOxin; ресвератрол; амингуанидин

Список сокращений: 7-NI – 7-нитроиндазол; AADP – 6-ацетил-7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидроптерин; ADMA – асимметричный диметиларгинин; AMPK – аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; AP-1 – activating protein-1 (активирующий белок-1); AP-2 – активирующий белок-2; ApoE – аполипопротеину E; BH₄ – дигидробиоптерин; BH₃ – тригидробиоптерин; BH₄ – тетрагидробиоптерин; CaD – кальция добезилат; cNOS – конститутивная изоформа NO синтазы; CO – монооксид углерода; DDAN – диметиларгинин диметиламиногидролаза; DHFR – дигидрофолатредуктаза; eNOS, NOS3 – эндотелиальная синтаза оксида азота; ER – рецепторы эстрогена; FGF – фактор роста фибробластов; FPP – фарнезилпирофосфат; GGPP – геранилгеранилпирофосфат; GSH – глутатион; GSSG – дисульфид глутатиона; GTPCH-I – гуанозин трифосфат циклогидролаза I; HUVEC – эндотелиальные клетки пупочной вены человека; IFN-γ – интерферон-γ; iNOS, NOS2 – индуцибельная синтаза оксида азота; L-NAME – N^G-нитро-L-аргинин; L-NIO – N(5)-(1-иминоэтил)-L-орнитин; L-NMMA – N^G-монометил-L-аргинин; L-NNA – N^G-нитро-L-аргинин; NF-1 – нейтрофибромин 1; NF-kB – ядерный фактор-kB; nNOS, NOS1 – нейрональная синтаза оксида азота; NO – оксид азота (II); NOHA – N^G-гидроксид-L-аргинин; NOCCCL – NO-расщепляемый сшивающий агент; Nrf2, NFE2L2 – ядерный фактор-2, подобный фактору эритроидного происхождения 2; ODQ – 1H-[1,2,4]оксадиазоло-[4,3-a]хиноксалин-1-он; PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин кексин 9; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; PKA – протеинкиназа A; PKC – протеинкиназа C; ROCK – Rho-ассоциированная протеинкиназа; ROS – активные формы кислорода; SREBP-2 – белок, связывающий регуляторный элемент стерола 2; TGF – трансформирующий фактор роста; TNFα – фактор некроза опухоли альфа; VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов A; АД – артериальное давление; АФК – активные формы кислорода; ГТФ – гуанозинтрифосфат; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПС – липополисахарид; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота; РА – ревматоидный артрит; рГЦ – растворимая гуанилатциклаза; ФАД – флавинадениндинуклеотид; ФМН – флавиномононуклеотид; цГМФ – гуанозинмонофосфат; ЦНС – центральная нервная система.

Для цитирования: Д.В. Куркин, Е.Е. Абросимова, Д.А. Бакулин, Н.С. Ковалев, М.А. Дубровина, А.В. Борисов, А.В. Стрыгин, Е.И. Морковин, И.Н. Тюренков. Модуляция активности различных синтаз оксида азота в качестве подхода к терапии эндотелиальной дисфункции. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):130-153. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-130-153

© Д.В. Куркин, Е.Е. Абросимова, Д.А. Бакулин, Н.С. Ковалев, М.А. Дубровина, А.В. Борисов, А.В. Стрыгин, Е.И. Морковин, И.Н. Тюренков, 2022

For citation: D.V. Kurkin, E.E. Abrosimova, D.A. Bakulin, N.S. Kovalev, M.A. Dubrovina, A.V. Borisov, A.V. Strygin, E.I. Morkovin, I.N. Tyurenkov. Activity modulation of various nitric oxide syntases as an approach to endothelial dysfunction therapy. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2): 130-153. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-130-153

ACTIVITY MODULATION OF VARIOUS NITRIC OXIDE SYNTASES AS AN APPROACH TO ENDOTHELIAL DYSFUNCTION THERAPY

D.V. Kurkin, E.E. Abrosimova, D.A. Bakulin, N.S. Kovalev, M.A. Dubrovina,
A.V. Borisov, A.V. Strygin, E.I. Morkovin, I.N. Tyurenkov

Volgograd State Medical University,
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

E-mail: strannik986@mail.ru

Received 16 Nov 2021

After peer review 10 Feb 2022

Accepted 11 March 2022

Nitric oxide as a therapeutic approach to the treatment of cardiovascular diseases attracted the attention of researchers at the end of the 19th century. As a vasodilator, nitric oxide may be a unique therapeutic agent for the treatment of hypertension and, as a result, renal failure and left ventricular hypertrophy.

The aim of the article is to analyze the literature data on possible ways of modulating the activity of various nitric oxide synthases as an approach to the treatment of endothelial dysfunction.

Materials and methods. When searching for materials for writing a review article, such abstract databases as PubMed, Google Scholar, e-Library, etc., were used. The search was carried out on the publications for the period from 1990 to 2021. The following words and phrases were chosen as parameters for the literature selection: nitric oxide; NO synthase; endothelial dysfunction; NO synthase activator; NO synthase inhibitor.

The following words and phrases were chosen as parameters for the literature selection:

Results. The article presents the history of the nitric oxide discovery and its biological role, the process of its biosynthesis, as well as the isoforms of its synthesizing enzymes (NOS): neuronal – nNOS, endothelial – eNOS and inducible iNOS, and their role in normal and pathological physiology. The process of NOS uncoupling (its molecular mechanisms) has been considered as the basis of endothelial dysfunction.

The examples of the pharmacological correction (BH₄, arginase inhibitors, statins, resveratrol) are presented. In addition, NO synthase activators (calcium dobesilate, cavNOxin, and some NOS transcription activators), as well as non-selective (L-NMMA, 1-NNA, L-NAME, ADMA, 546C88, VAS203) and selective (L-NIO, 7-nitroindazole, aminoguanidine, L-NIL, GW273629, GW274150, cavtratin) inhibitors of nitric oxide synthase have been described.

Conclusion. Nitric oxide synthases continue to be promising targets for the development of agents that modulate their activity to correct various pathologies. As a therapeutic approach, modulation of the nitric oxide synthase activity can be implemented to treat endothelial dysfunction, which is the cause for complications of many diseases.

Keywords: nitric oxide (II); NO synthase; endothelial dysfunction; cavNOxin; resveratrol; aminoguanidine

Abbreviations: 7-NI – 7-Nitroindazole; ADDP – 6-Acetyl-7,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin; ADMA – asymmetric dimethylarginine; AMPK – adenosine monophosphate-activated protein kinase; AP-1 – activating protein-1; AP-2 – activating protein-2; ApoE – apolipoprotein E; BH₂ – dihydrobiopterin; BH₃ – trihydrobiopterin; BH₄ – tetrahydrobiopterin; CaD – Calcium Dobesilate; cNOS – constitutive nitric oxide synthase; CO – carbon monoxide; DDAH – dimethylarginine dimethylaminohydrolase; DHFR – dihydrofolate reductase; eNOS, NOS3 – endothelial nitric oxide synthase; ER – estrogen receptor; FGF – fibroblast growth factor; FPP – farnesyl pyrophosphate; GGPP – geranylgeranyl diphosphate; GSH – glutathione; GSSG – glutathione disulfide; GTPCH-I – guanosine triphosphate cyclohydrolase I; HUVEC – human umbilical vein endothelial cells; IFN-γ – interferon gamma; iNOS, NOS2 – inducible nitric oxide synthase; L-NAME – N^G-nitro-L-arginine; L-NIO – N(5)-(1-Iminoethyl)-L-ornithine; L-NMMA – N^G-monomethyl-L-arginine; L-NNA – N^G-nitro-L-arginine; NF-1 – neurofibromin 1; NF-kB – nuclear factor-kB; nNOS, NOS1 – neuronal nitric oxide synthase; NO – nitric oxide (II); NOHA – N^G-hydroxy-L-arginine; NOCCL – NO-cleavable cross-linker; Nrf2, NFE2L2 – nuclear factor erythroid 2, (NF-E2)-related factor 2; ODQ – 1H-[1,2,4] oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one; PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; PI3K – phosphoinositide 3-kinase; PKA – protein kinase A; PKC – protein kinase C; ROCK – Rho-associated protein kinase; ROS – reactive oxygen species; SREBP-2 – Sterol regulatory element-binding protein 2; TGF – transforming growth factor; TNFα – Tumor necrosis factor alpha; VEGF-A – vascular endothelial growth factor A; ABP – arterial blood pressure; ROI – reactive oxygen intermediate; GTP – Guanosine-5'-triphosphate; DNA – deoxyribonucleic acid; GIT – gastrointestinal tract; LDL(s) – low-density lipoproteins; LPS – lipopolysaccharide; mRNA – messenger ribonucleic acid; RA – rheumatoid arthritis; sGC – soluble guanylate cyclase; FAD – flavine adenine dinucleotide; FMN – flavin mononucleotide; cGMP – cyclic guanosine monophosphate; CNS – central nervous system.

ВВЕДЕНИЕ

Для оксида азота (II) (NO) характерен широкий спектр свойств: от токсичного загрязнителя воздуха до провоспалительного медиатора и регулятора важнейших функций организма (вазомоторная, нейромедиаторная).

NO – бесцветный токсичный газ, был впервые изучен британским химиком Джозефом Пристли в 1772 году. Ученик Теофиль-Жюль Пелуза (разработал нитроцеллюлозу и другие нитросульфаты), итальян-

янский химик Асканио Соберо в 1847 году открыл нитроглицерин, для которого отметил способность воспроизводимо вызывать сильные головные боли. Другой ученик Пелуза, Альфред Нобель, объединил это очень нестабильное соединение с кизельгуром и запатентовал его в 1867 году как более стабильный коммерческий взрывной динамит.

У вовлеченных в производство нитроглицерина рабочих было отмечено исчезновение симптомов стенокардии. В 1879 году британский врач Уильям

Мюррелл предложил нитроглицерин для лечения стенокардии. В 1977 году Ферид Мурад обнаружил, что позитивное действие нитроглицерина на гладкие мышцы сосудов обусловлено высвобождением NO. Нобелевская премия по физиологии и медицине 1998 г. была присуждена совместно Фериду Мураду и Роберту Ф. Ферчготту, которые вместе с Джоном Завадски в 1980 г. установили важность эндотелий релаксирующего фактора, вызванной вазодилатирующим действием ацетилхолина.

В конце 1970-х годов Роберт Ферчготт начал исследовать вазоактивные эффекты ацетилхолина, что привело к открытию NO.

В начале 1980-х было проведено несколько исследований, в результате которых установили химические свойства и механизм действия эндотелий-зависимого фактора релаксации. Сходство между свойствами NO и свойствами эндотелий-зависимого фактора релаксации было определено к 1986 г.

В 1987 году две отдельные лаборатории – Р. Ферчготта и Дж. Завадски, а также Луи Дж. Игнарро совместно с Сальвадором Монкадой [1] – опубликовали окончательные доказательства того, что именно NO является эндотелий-зависимым фактором релаксации [2].

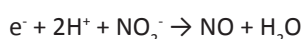
Открытие NO как эндогенно генерируемого сигнального агента, имеющего особое значение для сердечно-сосудистой системы, положило начало новой эре в изучении биологической передачи сигналов в конце 1980-х – начале 1990-х годов. Это открытие изменило имевшуюся на тот момент парадигму и продемонстрировало, что небольшая, свободно диффундирующая молекула может быть эндогенно синтезирована, чтобы действовать как специфический сигнальный фактор посредством взаимодействий с рецепторным белком [3].

Основные эффекты NO

NO играет важную роль в регуляции различных физиологических процессов, которые имеют решающее значение для функционирования многих тканей организма. Когда передача сигналов NO нарушена, эти центральные тканевые процессы могут стать патофизиологическими, вызывая острые или хронические заболевания в ЦНС [4–7], сосудах [8–10], ЖКТ [11, 12], скелетных мышцах [13, 14] и иммунной системе [15, 16].

Биосинтез NO и передача сигнала в NO-ергической системе

Эндогенный NO образуется ферментативными путями (в основном), но существует и неферментативный путь (рисунок 1А). Неферментативное производство NO включает продукцию NO из нитрита несколькими путями, особенно в условиях ацидоза (например, после ишемии), и происходит в основном в тканях преимущественно посредством восстановления нитрита:



В условиях ишемии с ацидозом опосредованная нитритом продукция NO приближается к максимальной конститутивной продукции синтазы оксида азота (NOS), что делает этот путь альтернативой при ишемии, т.е. в условиях, в которых продукция NO из NOS нарушена [17].

ЦЕЛЬ. Обобщить и проанализировать литературные данные о системе оксида азота, его биосинтезе и способах модуляции активности различных синтаз оксида азота в качестве подхода к терапии эндотелиальной дисфункции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При поиске материала для написания обзорной статьи использовали такие реферативные базы данных, как PubMed, Google Scholar, e-Library, и др. Поиск осуществлялся по публикациям за период с 1990 по 2021 гг. Параметрами для отбора литературы были выбраны следующие слова и словосочетания: оксид азота; NO-синтаза; эндотелиальная дисфункция; активатор NO-синтазы; ингибитор NO-синтазы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

NO-синтазы и их роль

Ферментативное образование NO катализирует различными изоформами NOS посредством серии окислительно-восстановительных реакций в присутствии кислорода с расщеплением L-аргинина до L-цитруллина и NO через промежуточный метаболит N-гидрокси-1-аргинин (NOHA), используя НАДФН в качестве донора электронов.

Изолированная NOS была впервые выделена Бредом и Снайдером в 1990 [18]. Три основных фермента NOS млекопитающих уже были клонированы и успешно экспрессировались в *E. coli* или в клетках насекомых, их характеристика была установлена к 1998 г.

Три основные изоформы NOS были идентифицированы на основании их различных первичных аминокислотных последовательностей (идентичность только 50–60%), тканевого и клеточного распределения и способа регуляции. Две изоформы NOS кальций/кальмодулин-зависимые и конститутивно экспрессируются (cNOS, constitutive nitric oxide synthase): NOS эндотелиального происхождения (NOS3, eNOS, endothelial nitric oxide synthase) и NOS нейронального происхождения (NOS1, nNOS, neuronal nitric oxide synthase) соответственно. Третья изоформа NOS индуцируется цитокинами и её активность не зависит от кальция/кальмодулина (NOS2, iNOS, inducible nitric oxide synthase). Отдельные свойства каждой изоформы NOS имеют большое значение, поскольку именно величина, продолжительность и клеточные участки продукции NO определяют её общий физиологический или патофизиологический эффект [19].

В то время, как iNOS обычно продуцирует боль-

шое количество NO и участвует в иммунной защите, воспалительных реакциях и продукции NO эпителиальными клетками дыхательных путей, конститутивно экспрессируемые изоформы nNOS и eNOS, обычно, генерируют NO в наномолярных концентрациях, которые важны для физиологических процессов, таких как нейрональная передача сигналов, ингибирование системы гемостаза, вазодилатация и контроль артериального давления (АД). Также NO, синтезированный в таких количествах, не окисляется быстро и может напрямую взаимодействовать с ионами металлов в белках, например с атомом железа в гемовой группе гемоглобина, миоглобина, растворимой гуанилатциклазы (pGC), цитохрома P450 и самой NOS [20].

Все изоформы NOS используют тетрагидриобиптерин (BH_4 , tetrahydrobiopterin), синтезирующийся из гуанозинтрифосфата (ГТФ) ферментом ГТФ-циклогидролазой-I (GTPCH-I). Другими кофакторами являются флавинадениндинуклеотид (ФАД), флавиномононуклеотид (ФМН) и гем. Все белки NOS являются гомодимерами.

Функциональная NOS переносит электроны от НАДФН из карбоксиконцевого редуктазного домена через флавины ФАД и ФМН к гему в N-концевом оксигеназном домене. Домен оксигеназы также связывает важный кофактор BH_4 , молекулярный кислород и субстрат L-аргинин. На участке гема электроны используются для восстановления и активации O_2 , а также для окисления L-аргинина до L-цитруллина с последующим высвобождением NO.

Чтобы синтезировать NO, фермент NOS проходит через два этапа. На первом этапе NOS гидроксилирует L-аргинин до N^{ω} -гидрокси-L-аргинина, который остается в значительной степени связанным с ферментом. На второй стадии NOS окисляет N^{ω} -гидрокси-L-аргинин до L-цитруллина и NO.

Все изоформы NOS связывают кальмодулин. В nNOS и eNOS связывание кальмодулина вызывается увеличением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} . Когда сродство кальмодулина к NOS увеличивается, это облегчает поток электронов от НАДФН в домене редуктазы к гему в домене оксигеназы. В индуцибельной NOS (iNOS) кальмодулин связывается уже при чрезвычайно низких внутриклеточных концентрациях Ca^{2+} из-за другой аминокислотной структуры сайта связывания кальмодулина (рисунок 1Б и В). Все белки NOS содержат кластер цинк-тиолат, образованный ионом цинка, который тетраэдрически координирован с двумя мотивами CysXXXXCys (по одному от каждого мономера) на границе димера NOS. Цинк в NOS выполняет структурную, а не каталитическую функцию [21].

Эндотелиальная NO-синтаза

Эндогенная продукция NO, особенно в сердечно-сосудистой системе, в основном зависит от актив-

ности фермента эндотелиальной NO-синтазы. Фермент eNOS был первоначально идентифицирован и выделен из эндотелиальных клеток аорты крупного рогатого скота [22, 23]. Дальнейшие исследования показали, что несколько типов неэндотелиальных клеток, такие как кардиомиоциты [24], тромбоциты [25] и нейроны [26], также экспрессируют eNOS.

Ген eNOS располагается в районе 7q35–7q36 хромосомы 7 у человека [27]. Этот ген присутствует в виде единственной копии в гаплоидном наборе генома человека.

Несмотря на то, что eNOS экспрессируется конститутивно, множество факторов регулируют eNOS на транскрипционном, посттранскрипционном и посттрансляционном уровнях. В связи с этим, вариации гена eNOS влияют на регуляцию фермента eNOS и, соответственно, на продукцию NO [28].

В физиологических условиях eNOS отвечает за продукцию большей части эндотелиального NO, и по этой причине он играет ключевую роль в регуляции сердечно-сосудистой системы. Этот факт постоянно подтверждается клиническими и экспериментальными исследованиями. В частности, у мышей с нокаутом гена eNOS быстро развивается гипертония и наблюдается высокий риск инсульта или других сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с мышами дикого типа. Подобные нарушения воспроизводятся также путем фармакологического ингибирования eNOS.

Механизмы регуляции активности eNOS чрезвычайно сложны и могут быть разделены на два уровня: генетический и белковый. На генетическом уровне экспрессия и стабильность генов eNOS связаны с её активностью. Промотор eNOS содержит большое количество сайтов для связывания факторов транскрипции, включая белок-активатор-1 (AP-1), белок-активатор-2 (AP-2), семейство эндотелина, ядерный фактор-kB (NF-kB, nuclear factor-kB), и нейрофибрин 1 (NF-1). Эти комплексы факторов транскрипции могут регулировать экспрессию eNOS, а гипоксия, липополисахарид и несколько цитокинов способны её индуцировать.

В эндотелиальных клетках, находящихся в состоянии покоя, большая часть экспрессированного eNOS прикрепляется к кавеолам, карманообразным инвагинациям мембраны, обогащенным холестерином и сфинголипидами. Локализация eNOS в кавеолах эндотелиальных клеток инактивирует фермент в результате сильного и прямого взаимодействия eNOS с кавеолином-1. Это белок-белковое взаимодействие ингибирует активность eNOS, главным образом, вмешиваясь в сайт связывания кальмодулина. Напротив, связывание активируемого кальцием кальмодулина с eNOS замещает кавеолин-1 и способствует активации eNOS. Кальмодулин взаимодействует с родственными сайтом связывания на eNOS, расположенным между доменами оксигеназы и редуктазы. Это

связывание сдвигает соседнюю аутоингибиторную петлю и позволяет НАДФН-зависимый ток электронов к гему фермента. Однако в отсутствие связанного кальмодулина перенос электронов блокируется, и каталитическая активность eNOS подавляется. Помимо кавеолина-1, eNOS может взаимодействовать с белком теплового шока 90 (Hsp90), белком, участвующим в многокомпонентной шаперонной системе, которая отвечает за сворачивание нескольких белков. Hsp90 участвует в сворачивании eNOS и может аллостерически модулировать фермент, вызывая конформационные изменения или путем стабилизации димерной формы, тем самым активируя eNOS. Необходимо отметить, что активность eNOS зависит от наличия субстрата (L-аргинин) и кофакторов (НАДФН и BH_4) [28, 29].

Помимо указанных механизмов, eNOS может также активироваться стимулами, которые не вызывают устойчивого увеличения внутриклеточного Ca^{2+} , но все же приводят к длительному высвобождению NO. Основным стимулом является напряжение сдвига. eNOS может быть фосфорилирована по нескольким остаткам серина (Ser), треонина (Thr) и тирозина (Tyr). Фосфорилирование Ser1177 стимулирует поток электронов в домене редуктазы, увеличивает чувствительность фермента к Ca^{2+} и представляет собой дополнительный и независимый механизм активации eNOS [21].

Нейрональная NO-синтаза

Этот тип NOS экспрессируется конститутивно. Ген nNOS, расположенный на хромосоме 12, имеет сложную геномную организацию. Предполагается, что клеточная и тканеспецифическая регуляция nNOS связана с различными факторами транскрипции, такими как активаторный белок-2 (AP-2), фактор-усилитель транскрипции-1 (TEF-1)/фактор связывания MCAF, белок, связывающий элемент ответа цАМФ (CREB)/активирующий фактор транскрипции/c-Fos, ядерный респираторный фактор-1, Ets, ядерный фактор-1 и NF-каппа В [30].

Кроме того, nNOS подвергается более чем десяти различным вариантам альтернативного сплайсинга, которые потенциально обладают уникальными структурными особенностями и каталитическими свойствами. В головном мозге форма nNOS α , содержащая экзон 2, является основным вариантом сплайсинга, тогда как nNOS μ является преобладающим вариантом сплайсинга в скелетных мышцах и сердце. nNOS-2, обнаруженный в мозге мышей, действует как доминантный негативный регулятор активности nNOS из-за делеции в рамке считывания 105 аминокислотных остатков 504-608, участвующих в связывании аргинина. И nNOS α , и nNOS μ прикреплены к субклеточным структурам через домен PDZ, тогда как другие две формы, nNOS β и nNOS γ , являются цитоплазматическими [31].

Посттрансляционные модификации представляют собой дополнительный уровень регуляции активности nNOS и включают в себя фосфорилирование, убиквитинирование и взаимодействия с другими структурными и регуляторными белками, в результате чего образуется функциональный комплекс.

Ферментативная активность nNOS модулируется фосфорилированием по множеству сайтов и способствует взаимодействию между NO и другими сигнальными путями через различные протеинкиназы. Фосфорилирование nNOS может происходить по множеству остатков, включая серин (Ser), треонин (Thr) и тирозин (Tyr), что связано с активацией/инактивацией фермента напрямую, либо с модуляцией других регуляторных доменов, присутствующих в nNOS.

Помимо фосфорилирования, убиквитинирование и сумоилирование – это два основных посттрансляционных регуляторных механизма, участвующих в контроле уровней и функций нескольких нейронных белков. Убиквитинирование белков является сигналом для деградации дисфункциональных белков.

В клетках головного мозга nNOS присутствует в виде связанной и растворимой форм. Дифференциальная субклеточная локализация nNOS объясняет разнообразие его функций [21, 32].

Механизмы регуляции nNOS схожи с таковыми для eNOS: кальций-связывающий белок, кальмодулин, действует как аллостерический активатор и так же, активность nNOS регулируется белками теплового шока. Белки теплового шока (HSP) включают семейство молекулярных шаперонов, ответственных за правильную укладку и созревание белков. Аппарат шаперона на основе Hsp90/Hsp70 регулирует активность и оборот nNOS посредством модуляции лиганд-связывающих щелей [32].

NOS нейронов содержит домен PDZ и может напрямую взаимодействовать с аналогичными доменами других белков. Эти взаимодействия определяют субклеточное распределение и активность фермента. Белки, содержащие PDZ-домен, такие как синтрофин, PSD-95 или PSD-93, играют важную роль в формировании мультибелковых сигнальных комплексов и необходимы для связывания nNOS с различными источниками кальция. В скелетных мышцах nNOS прикрепляется к сарколемме через белки синтрофина и дистрофина. Находясь в ЦНС, nNOS соединяется с цитоплазматическим хвостом NMDA-NR2 через PSD95, который отвечает за приток кальция с последующей активацией nNOS. Субклеточное фракционирование ткани мозга показывает, что примерно половина nNOS в головном мозге растворима, а остальная, через PSD95, связана с мембранной фракцией. Белки PSD преимущественно экспрессируются при более высоких синаптических плотностях и взаимодействуют с nNOS через домены PDZ [32, 33].

Нейрональная NOS участвует в модуляции физи-

ологических функций, таких как обучение, память и нейрогенез. В центральной нервной системе nNOS опосредует долгосрочную регуляцию синаптической передачи. Образующийся в ЦНС NO (под действием nNOS), участвует в центральной регуляции АД [7]. Помимо мозговой ткани, nNOS была обнаружена в спинном мозге, в симпатических ганглиях и надпочечниках, в периферических нервах, в эпителиальных клетках различных органов, в нефронах, в клетках островков поджелудочной железы и в гладкомышечных клетках сосудов.

Индукцируемая NO-синтаза

Ген iNOS располагается на 17-й хромосоме. Индуцибельная изоформа NOS в основном регулируется на уровне экспрессии. Механизмы, регулирующие экспрессию iNOS, включают модуляцию активности промотора, стабильности и трансляции мРНК, и, в итоге, белка. Как и в отношении других ферментов, активность iNOS зависит от доступности субстрата. Стимулы и условия, определяющие экспрессию iNOS, зависят от функционального состояния клетки и её вида. Индукторы экспрессии iNOS в одном типе клеток могут не иметь влияния или даже подавлять экспрессию iNOS в другом, даже в пределах одного организма [34].

Индукцируемая NOS не экспрессируется в клетках постоянно, но ее синтез может быть стимулирован бактериальным липополисахаридом, провоспалительными цитокинами (гамма-интерфероном, ИЛ-1, ИЛ-2, фактором некроза опухоли) или другими агентами, например, активными формами кислорода, а также гормонами, которые воздействуют на синтез циклического аденозинмонофосфата (адреналин, глюкагон). Хотя iNOS в первую очередь идентифицируется в макрофагах, экспрессия фермента может быть стимулирована практически в любой клетке или ткани, при условии, что были идентифицированы соответствующие индуцирующие агенты. После экспрессии iNOS постоянно активна и не регулируется внутриклеточными концентрациями Ca^{2+} [35].

Индукцируемая в макрофагах NOS производит большое количество NO, который представляет собой основу цитотоксичности этих клеток. Благодаря своему родству к железу, связанному с белками, NO способен ингибировать ключевые ферменты, каталитические центры которых его содержат. К ним относятся железо-серные кластер-зависимые ферменты (комплексы I и II), участвующие в митохондриальном электронном транспорте, рибонуклеотидредуктаза (фермент, ограничивающий скорость репликации ДНК) и цисконитаза (ключевой фермент в цикле лимонной кислоты). Более высокие концентрации NO, продуцируемые индуцированными макрофагами, могут напрямую повреждать ДНК клеток-мишеней и вызывать разрывы и фрагментацию цепей. Сочетание этих эффектов, вероятно, лежит в основе цитостатического и цитотоксического действия NO на

паразитические микроорганизмы и некоторые опухолевые клетки. Интересно, что неиммунные клетки также могут быть индуцированы цитокинами для высвобождения количества NO, достаточного для воздействия на соседние клетки. Например, было показано, что активированные цитокинами эндотелиальные клетки лизируют опухолевые, а индуцированные гепатоциты могут использовать NO для уничтожения спорозоитов малярии. Активность iNOS, вероятно, ответственна за все эти эффекты [21].

В отличие от eNOS и nNOS, iNOS имеет гораздо более высокое сродство к кальмодулину, поэтому он может его связывать при очень низких концентрациях Ca^{2+} и, таким образом, его активность не регулируется Ca^{2+} /кальмодулином, а в основном на уровне транскрипции. Кинетические параметры iNOS определяют уровень каталитической активности, которая генерирует более высокое, чем eNOS и nNOS, количество NO, и менее чувствительна к NO-зависимому аутоингибированию, что способствует взаимодействию больших количеств NO с активными формами кислорода (АФК) и генерации более токсичных форм азота, таких как нитрат [36].

Активность экспрессированного iNOS регулируется различными факторами, включая доступность его субстрата и кофакторов, взаимодействие с другими белками и аутоинактивацию (в меньшей степени).

Некоторые белки взаимодействуют с iNOS и регулируют его активность. В центральной нервной системе (мозге) мышей, которым вводили липополисахарид (ЛПС), iNOS обнаруживается в комплексе с цитозольным белком, называемым калирином (в основном калирином-7). Калирин взаимодействует с мономерами iNOS, но не с её димерами. В клетках, экспрессирующих калирин, большая часть iNOS существует в виде гетеродимера с калирином. Мономерного iNOS мало, что указывает на то, что калирин ингибирует активность iNOS, предотвращая её гомодимеризацию. Низкая экспрессия калирина коррелирует с повышенной активностью iNOS в гиппокампе пациентов с болезнью Альцгеймера. Поскольку избыток NO, образующийся во время воспаления, является нейротоксичным, калирин, подавляя iNOS, может оказывать нейропротекторное действие. В макрофагах iNOS взаимодействует с белком массой 110 кДа, который называется ассоциированным с NOS белком 110 (NAP110). Комплексы NAP110 и iNOS обнаруживаются в селезенке и перитонеальных макрофагах мышей, которым вводили интерферон- γ (IFN- γ) и ЛПС. Совместная экспрессия NAP110 и iNOS снижает активность последнего на 90%, хотя количество белка iNOS не меняется. Подобно калирину, NAP110 ингибирует активность iNOS, взаимодействуя с мономерами iNOS и предотвращая димеризацию фермента. Следовательно, NAP110 может быть блокирующим регулятором, предотвращающим повышение уровня NO от токсичности [37].

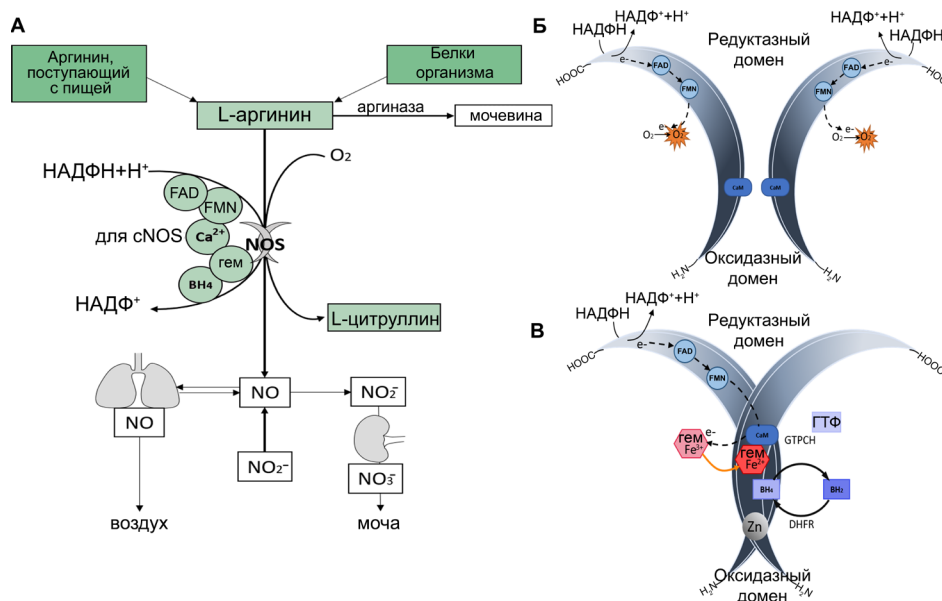


Рисунок 1 – Схематический путь синтеза NO, включающий ферментативные (через NOS; основной путь) и неферментативные пути (А), структура и механизм действия NOS (Б, В)

Примечание. А) Важные источники NO включают активность NOS и восстановление нитрита (NO_2^-) в условиях гипоксии и в кислой среде. NO реагирует с супероксидом (O_2^-) с образованием пероксинитрита (ONOO^-). Супероксид может быть получен из нескольких источников, включая митохондриальную активность и активность НАДФН-оксидазы (NOX). Пероксинитрит – при протонировании или комбинации с диоксидом углерода (CO_2) – дает ряд свободных радикалов, включая диоксид азота (NO_2), а также гидроксил (OH) и карбонат (CO_3^-) радикалы. NO реагирует с металлами, такими как железо (Fe^{II}), с образованием нитрозилов металлов (Fe^{II}NO), таких как тот, который содержится в растворимой гуанилатциклазе. NO также реагирует с молекулярным кислородом с образованием диоксида азота и триоксида азота. Все вместе эти частицы могут участвовать в окислительных (таких как окисление тиола) реакциях, нитрозировании (нитрозирование тиола, RSNO) и нитровании (нитрование тирозина, NO_2 Tyr) биологических мишеней; Б) Мономеры NOS способны переносить электроны от восстановленного НАДФН к ФАД и ФМН и обладают ограниченной способностью восстанавливать молекулярный кислород до супероксида (O_2^-). Мономеры и изолированные домены редуктазы могут связывать кальмодулин (CaM), что усиливает перенос электронов внутри домена редуктазы. Мономеры NOS не способны связывать кофактор BH_4 или субстрат L-аргинин и не могут катализировать выработку NO; В) В присутствии гема NOS может образовывать функциональный димер. Гем необходим для междоменного переноса электронов от флавинов к гему противоположного мономера. Адаптировано [17(а) и 21(б и в)].

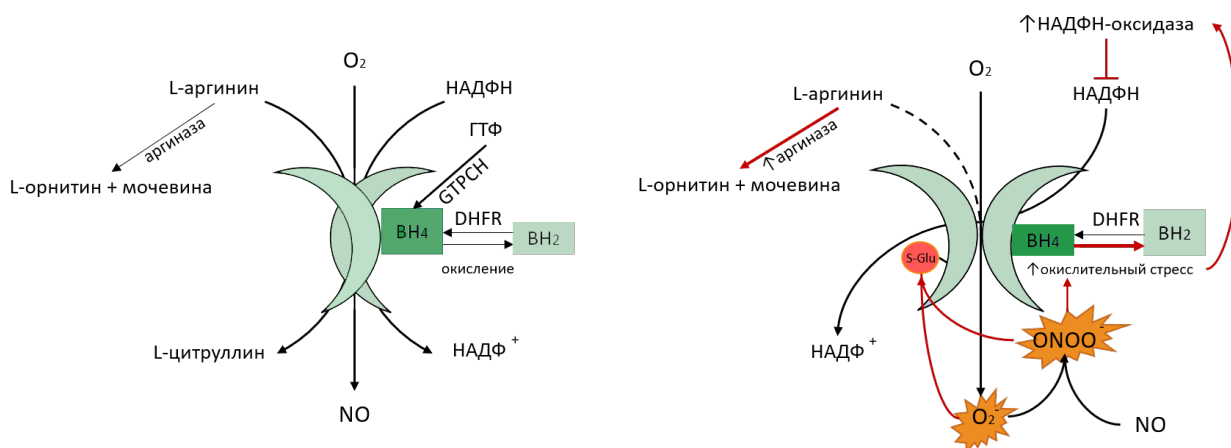


Рисунок 2 – Синтез, рециркуляция и окисление BH_4 как детерминанты разобщения NOS

Примечание. Слева: В нормальных условиях биодоступность BH_4 поддерживается синтезом de novo из гуанозинтрифосфата (ГТФ), в котором стадия ограничения скорости катализируется ГТФ-циклогидролазой (GTPCH) опосредованной дигидрофолатредуктазой (DHFR) рециркуляции 7, 8-дигидриобиптерин (BH_2), первичный продукт неферментативного окисления BH_4 . Справа: «Несвязанные» NOS характеризуются образованием супероксида (O_2^-). Расщеплению NOS способствует снижение биодоступности BH_4 по сравнению с белком BH_2 или NOS. В свою очередь, O_2^- , образованный несвязанными NOS, реагирует с NO, образуя пероксинитрит (ONOO^-), высокореактивный анион, который быстро окисляет BH_4 . Следовательно, состояние разобщения NOS стабилизируется самораспространяющимся окислительным стрессом. В дополнение к этому первичному BH_4 -опосредованному циклу, было показано, что дополнительные механизмы способствуют разобщению, включая снижение биодоступности аргинина, высокие уровни окисленного глутатиона (GSSG) по сравнению с восстановленным глутатионом (GSH) или повышенные концентрации эндогенных ингибиторов NOS L-N-монометиларгинина (L-NMMA, monomethyl-L-arginine) и асимметричный диметиларгинин (ADMA). Адаптировано [60].

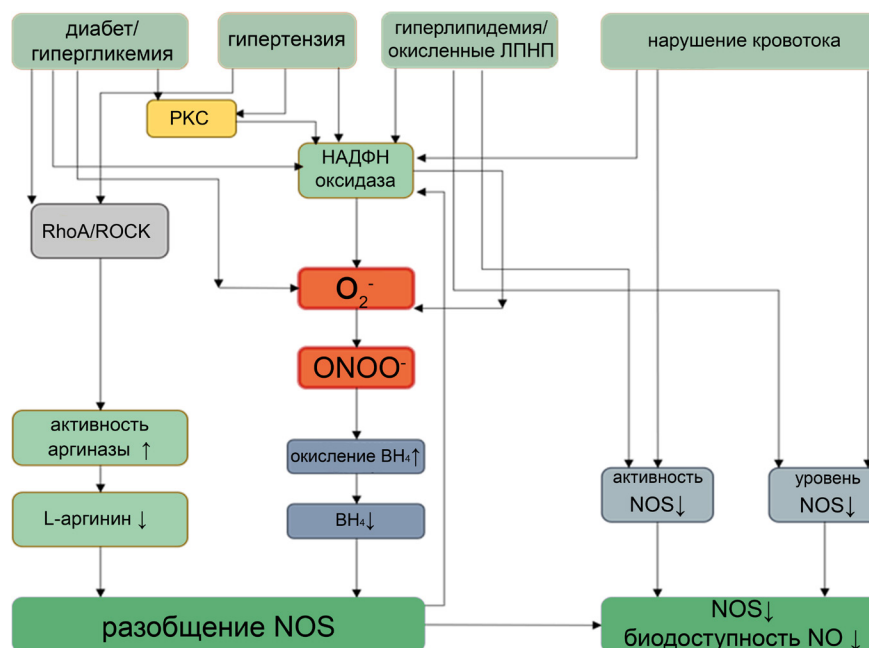


Рисунок 3 – Патологические состояния и механизмы разобщения NOS

Примечание. Гиперхолестеринемия, гипертония, курение и сахарный диабет приводят к активации НАДФН (восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотидфосфат) оксидазы, частично по механизму, зависящему от протеинкиназы C (PKC). Сахарный диабет также стимулирует выработку митохондриальных АФК, которые затем запускают активацию НАДФН-оксидазы, которая может увеличивать производство супероксида (O_2^-) митохондриями и ксантиноксидазой. Фермент эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) может разъединяться посредством двух основных механизмов: дефицита кофактора BH_4 или субстрата L-аргинина. O_2^- реагирует с NO, в результате чего образуется пероксинитрит (ONOO-). ONOO- окисляет BH_4 , что приводит к дефициту BH_4 . Дефицит L-аргинина вызывается повышением экспрессии и активности аргиназы, частично за счет RhoA/ROCK-зависимых механизмов. Несвязанная eNOS производит супероксид, тем самым усиливая окислительный стресс. Расщепление eNOS снижает продукцию NO эндотелием, что еще больше усугубляется снижением экспрессии и активности eNOS. Помимо факторов риска на уровне популяции, нарушение кровотока делает бифуркации артерий и боковые ветви склонными к атеросклерозу. Усиленный окислительный стресс и сниженная продукция NO эндотелием вносят значительный вклад в усиление атеросклероза в этих областях. Адаптировано [58].

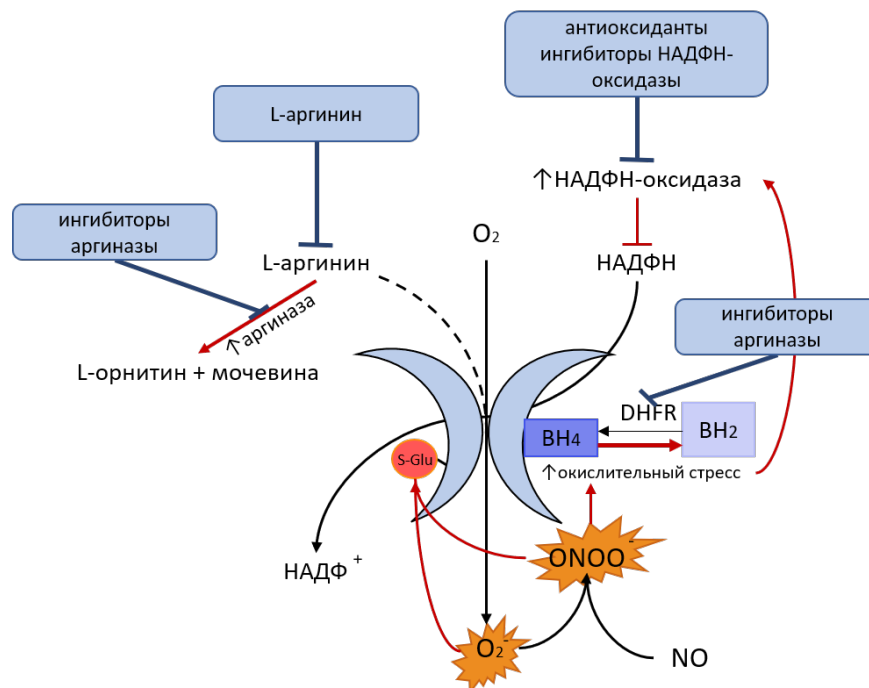


Рисунок 4 – Схематическое изображение известных причин и методов коррекции разобщения NOS в сердечно-сосудистой системе

Примечание. Причины разъединения NOS показаны красным, а методы лечения показаны синим. Супероксид (O_2^-) или пероксинитрит (ONOO-) может окислять BH_4 до BH_2 , что можно предотвратить с помощью антиоксидантов или ингибиторов НАДФН-оксидазы, и нарушать s-глутатионирование (s-Glu). Фолиевая кислота может стимулировать дигидрофолатредуктазу (DHFR), чтобы восстанавливать BH_2 до BH_4 . Ингибирование аргиназы может сохранить уровни L-аргинина, чтобы сделать его доступным для фермента NOS. Адаптировано [59].

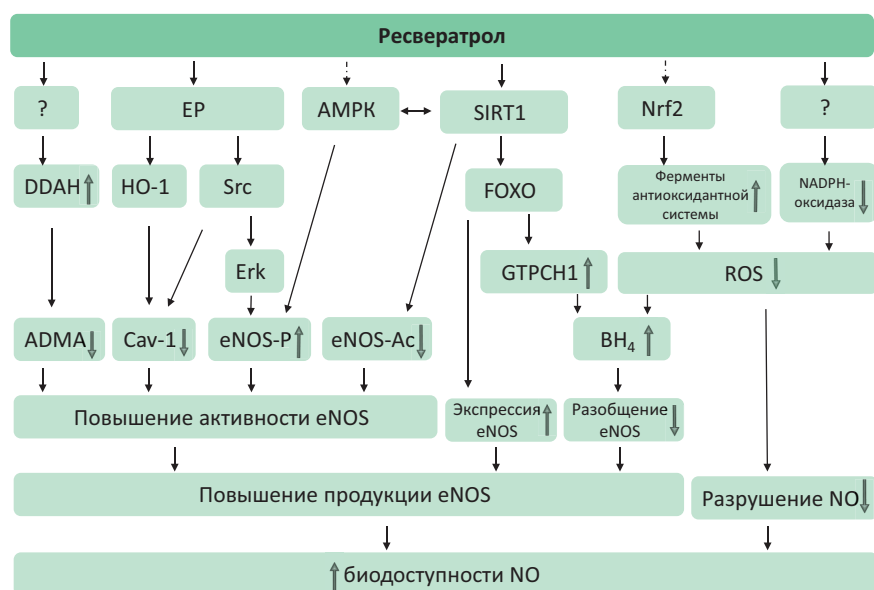


Рисунок 7 – Мишени ресвератрола для предотвращения разобщения NOS (адаптировано 80)

Примечание. Ресвератрол увеличивает выработку NO и предотвращает его распад. Ресвератрол может активировать сиртуин 1 (SIRT1) напрямую (зависимым от субстрата образом) или косвенно (ингибируя фосфодиэстеразы). SIRT1 стимулирует эндотелиальные NOS через деацетилирование, усиливает экспрессию eNOS с помощью деацетилирования фактора транскрипции forkhead box protein O1 (FOXO) и предотвращает разделение eNOS путем повышения активности ГТФ-циклогидролазы I (GTPCH-I), лимитирующий фактор в процессе биосинтеза BH₄. AMPK и ядерный фактор 2, связанный с Nrf2 являются косвенными мишенями ресвератрола. AMPK фосфорилирует eNOS по серину 1177. eNOS может также фосфорилироваться с помощью Erk1/2, который стимулируется путем, включающим рецепторы эстрогена (ER) и тирозинкиназу семейства Src. Кавеолин-1 (Cav-1) представляет собой белок, который негативно регулирует активность eNOS. ADMA – это эндогенный ингибитор eNOS, который расщепляется DDAN. Мишени для активации диметиларгинин диметиламиногидролазы (DDAN) или подавления НАДФН-оксидазы до сих пор не определены. Адаптировано [80].

Таблица 1 – Характеристика различных изоформ NO-синтаз

Наименования	NOS-1 nNOS Нейрональная NOS NOS I	NOS-2 iNOS Индуклируемая NOS NOS II	NOS-3 eNOS Эндотелиальная NOS NOS III
Размер мономера (человек)	~160 кДа	~131 кДа	~133 кДа
Кофакторы	НАДФН; ФМН; ФАД; BH ₄ ; Кальмодулин; Гем		
Ингибиторы	N-метил-L-аргинин N-нитро-L-аргинин 7-нитроиндазол 1-(2-трифторметилфенил)имидазол L-тиоцитруллин S-метил-L-тиоцитруллин	аминогуанидин S-бензилизотиомочевина 1-(2-трифторметилфенил)имидазол L-N6-(1-иминоэтил)лизин 1400 W	N-метил-L-аргинин N-нитро-L-аргинин N-иминоэтил-L-орнитин 7-нитроиндазол
Внутриклеточная локализация	Цитозоль; Плазматическая мембрана [99]; Митохондрии [100]; Кавеолы [101].	Плазматическая мембрана [102]; Фагосомы [103]; Комплекс Гольджи; Митохондрии.	Плазматическая мембрана; Липидные рафты; Кавеолы [104]; Цитозоль [100].
Клетки	Нейроны [105]; Островки поджелудочной железы [106]; Эндотелиальные клетки; Гладкомышечные клетки [107].	Макрофаги и другие лейкоциты [108]; Гладкомышечные клетки; Кардиомиоциты [35].	Эндотелиальные клетки [109]; Тромбоциты [25].
Тканевая экспрессия	Центральная и периферическая нервная система [105]; Скелетные мышцы [110]; Эндометрий [111]; Macula densa [112].	Сердце; Печень [113]; Гладкая мускулатура; Эндотелий [113].	Эндотелий [114].
Функции	Нейротрансмиссия [105]; Почечные канальцевые клубочковые взаимодействия [115]; Перистальтика кишечника [116].	Бактерицидность; Цитотоксичность; Воспаление [117]; Септический шок [118].	Сосудистая релаксация Снижение адгезии тромбоцитов [119, 120]; Ангиогенез [121].
Вовлеченность в заболевания	Почечные заболевания [115]; Аффективные расстройства [122].	Воспаление	Гипертензия Эндотелиальная дисфункция

NO может негативно регулировать активность iNOS. В стимулированных мышечных макрофагах активность iNOS увеличивается при добавлении гемоглобина, акцептора NO. Добавление доноров NO S-нитрозоацетилпенициллина или S-нитрозоглутамата значительно подавляет активность iNOS, что позволяет предположить, что NO может участвовать в механизме отрицательной обратной связи, но значительно более слабой, чем у других изоформ. Кроме того, активность iNOS не может быть восстановлена в активированных клетках без доноров NO, что свидетельствует о необратимом связывании NO с iNOS. Кинетическое исследование показало, что основным механизмом аутоинактивации iNOS является S-нитрозилирование кластера тетраиолатата цинка, которое вызывает потерю цинка, необратимую диссоциацию димера iNOS и последующую потерю активности. Восстановители могут защитить iNOS от этой инактивации, предполагая, что S-нитрозилирование действительно было основным путем инактивации [37].

Митохондриальная NO-синтаза

Несмотря на то, что NO – молекула, обладающая высокой диффузионной способностью, которая может проникать через мембраны и достигать митохондрий, существуют также свидетельства того, что митохондрии вырабатывают NO [38] и что существует митохондриальная NOS. Однако идентичность этой митохондриальной NOS все еще обсуждается [39, 40]. Несколько исследований показали, что в различных тканях, таких как скелетные мышцы [14], сердца [42], почки, мозг [42] и печень [41, 42], присутствуют NOS (которую возможно отнести к митохондриальной) с положительной иммунореактивностью на антитела против iNOS [41], eNOS и nNOS. Кроме того, Gao S. и его коллеги [43] смогли лучше определить локализацию eNOS на цитоплазматической поверхности внешней митохондриальной мембраны в эндотелиальных клетках [43]. Elfering S.L. и его коллеги охарактеризовали последовательность митохондриальной NOS крысы как изоформу nNOS α , которая может быть модифицирована ацилированием, чувствительна к кальцию и имеет сайты фосфорилирования [44]. Они предположили, что эти посттрансляционные модификации могут быть ответственны за нацеливание NOS на внутреннюю митохондриальную мембрану.

Подтверждая результаты Elfering S.L. с соавт., Kapał A.J. с соавт. показали, что митохондрии, выделенные из сердца мышей, у которых была нокаутрована изоформа nNOS α , не производили NO, в то время как eNOS - / - и iNOS - / - нокаутировали мышей, сохраняя продукцию NO в изолированных митохондриях [45]. Lacza Z. и его коллеги смогли обнаружить продукцию NO, активность NOS и низкие количества белка eNOS в митохондриях, но активность NOS не была нарушена у мышей с нокаутом eNOS [46]. Кроме того, на продукцию NO в митохондриях не влияли мыши с нокаутом по nNOS и iNOS.

Venkatakrishnan P. и его коллеги не смогли обнаружить активность или экспрессию эндотелиальных и нейрональных изоформ NOS в митохондриях печени крыс, ставя под сомнение существование митохондриальной NOS, по крайней мере, в печени [47].

Независимо от этого разногласия по поводу существования или идентичности митохондриальной NOS, недавние исследования показывают более тесную взаимосвязь между митохондриальной NOS и дыхательной цепью. Parihar M.S. и его коллеги предположили, что комплекс I дыхательной цепи регулирует активность митохондриальной NOS, демонстрируя митохондриальную активность NOS, связанную с комплексом I, в изолированных митохондриях печени и мозга крыс [48]. Кроме того, исследование препаратов митохондрий сердца продемонстрировало, что фракции, обогащенные комплексом I, имеют более высокую митохондриальную NOS (изоформа nNOS α), что свидетельствует о том, что митохондриальная NOS физически близка к комплексу I [49].

Противоречивые результаты относительно существования и идентичности mtNOS можно объяснить несколькими методологическими проблемами, которые были подробно рассмотрены Brookes P.S. [50]. Некоторые из этих проблем включают чистоту митохондрий, присутствие других типов клеток в тканях (например, эндотелиальные клетки сосудов, воспалительные клетки), обнаружение продукции NO в митохондриях и иммунодетекцию изоформ NOS. Если mtNOS действительно существует, несмотря на методологические проблемы, идентичность mtNOS также может быть связана с тканью происхождения, что может объяснить несогласованность идентифицированной изоформы, например, mtNOS может быть изоформой нейронов в головном мозге, а iNOS – в мозге и печени.

Существование mtNOS может быть подтверждено релевантностью NO в контроле митохондриального дыхания, так как при производстве в митохондриях NO будет иметь быстрый и легкий доступ к своей мишени, цитохром оксидазе, которая ингибируется NO [51]. Однако также утверждается, учитывая высокую способность NO к диффузии, не обязательно, чтобы он вырабатывался вблизи места своего действия [52]. Например, NO может продуцироваться eNOS в эндотелиальных клетках сосудов или eNOS, расположенным на поверхности цитозоля внешней митохондриальной мембраны, затем диффундировать через другие компартменты, достигая дыхательной цепи [52].

Рецепторы оксида азота

Наиболее важным физиологическим сигнальным путем, стимулируемым NO, является активация растворимой гуанилатциклазы и образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) является ключевым белком в регуляции множества физиологических функций у млекопитающих. Это основной рецептор NO, играющий центральную роль в регуляции АД, заживлении ран, формировании памяти и других ключевых

физиологических процессах. Участие рГЦ все чаще обнаруживается в различных патофизиологических процессах [53].

Поскольку константа скорости ассоциации NO с гемовыми центрами обычно очень высока по сравнению с другими потенциальными мишенями, даже низкие, наномолярные, концентрации NO достаточны для активации рГЦ. Быстрые реакции между NO и мишенями с такой кинетикой ограничивают альтернативные процессы передачи сигналов, которые, в противном случае, могут быть вредны для функционирования клетки. При стимуляции NO рГЦ генерирует циклический гуанозинмонофосфат из гуанозин-5'-трифосфата и активирует протеинкиназа G-зависимую передачу сигналов, необходимую для различных сигнальных каскадов в нескольких типах клеток. Хорошо известно, что нарушение регуляции передачи сигналов рГЦ приводит к дисфункции сердечно-сосудистой, нервной и желудочно-кишечной систем [54].

Физиологически значимый гетеродимер рГЦ млекопитающих состоит из субъединиц $\alpha 1$ и $\beta 1$ и экспрессируется в большинстве типов клеток и тканей; однако были идентифицированы две другие субъединицы рГЦ, $\alpha 2$ и $\beta 2$, открыты смешанные гетеродимеры, в частности $\alpha 2\beta 1$, который экспрессируется в головном мозге, плаценте, селезенке и матке.

Обе субъединицы α и β содержат домен гомологии циклазы и относятся к семейству циклаз класса III. Поскольку активный сайт рГЦ находится на границе гетеродимера, возможны два активных центра, но при соединении субъединиц образуются каталитический и псевдосимметричный карманы [55].

Различные физиологические исследования показали, что субъединица $\beta 1$ гетеродимера необходима, но не достаточна для правильной передачи сигналов рГЦ; обе субъединицы $\alpha 1$ и $\alpha 2$ могут гетеродимеризоваться с субъединицей $\beta 1$ с образованием функционального белка. Было обнаружено, что консервативный гистидин на субъединице $\beta 1$ координирует гемовую составляющую, которая предпочтительно связывает NO и монооксид углерода (CO), а не кислород (O_2). Структурные изменения, вызванные связыванием NO, активируют каталитический домен белка рГЦ, что вызывает вазорелаксацию [56].

Выяснение роли NOS в физиологических и патофизиологических процессах в организме. Разобщение NOS как основа патофизиологических состояний

В физиологических условиях eNOS продуцирует NO, который представляет собой ключевой вазотекторный фактор эндотелия. Однако при патологических условиях, связанных с окислительным стрессом, eNOS может перестать функционировать. Окислительный стресс способствует эндотелиальной дисфункции, в первую очередь, из-за быстрой инактивации NO посредством окисления избытком супероксида. На втором этапе постоянный окисли-

тельный стресс делает eNOS несвязанной, вследствие чего супероксид производится за счет NO. Дефицит кофактора eNOS тетрагидриобиптерина (BH_4), дефицит субстрата eNOS, L-аргинина, и S-глутатионилирование eNOS, вероятно, являются основными причинами разобщения eNOS. Пероксинитрит и супероксид могут окислять BH_4 , что приводит к дефициту BH_4 . Продукция АФК из несвязанных eNOS была показана на мышинных моделях атеросклероза, а также у пациентов с гиперхолестеринемией, атеросклерозом, гипертонией, сахарным диабетом и у людей, длительно употребляющих никотин [57].

В условиях атеросклероза и сосудистых заболеваний биодоступность NO в сосудистой сети снижается. Все известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний сопровождаются снижением биодоступности NO в результате снижения его выработки и усиления инактивации супероксидом.

Таким образом, снижение продукции NO не является результатом уменьшения экспрессии eNOS. Напротив, экспрессия eNOS компенсаторно усиливается при сосудистых заболеваниях. Однако этот механизм компенсации часто бесполезен, потому что активность eNOS ингибируется или фермент eNOS становится разобщенным (нерабочим) [58].

Молекулярные механизмы разобщения NOS

Наиболее значимой причиной разобщения NOS является потеря критически значимого кофактора BH_4 . Он может синтезироваться двумя путями: в трехступенчатом процессе от гуанинтрифосфата (ГТФ) до BH_4 и так называемым «спасательным путем», который рециркулирует окисленный 7,8 дигидриобиптерин обратно в BH_4 с использованием рециклирующего фермента дигидрофолатредуктазы (DHFR, dihydrofolate reductase). Окислительный стресс играет существенную роль в истощении пулов клеточного BH_4 , что приводит к разобщению. Супероксид может непосредственно окислять BH_4 до дигидриобиптерина (BH_2) и, следовательно, дестабилизировать димер NOS, что приводит к разобщению. Это, по-видимому, является основной причиной разобщения NOS во время гипертензии и ишемической реперфузии, поскольку повышенный уровень супероксида соответствует уменьшению отношения BH_4/BH_2 и последующему разъединению NOS. Окислительный стресс также может влиять на биодоступность BH_4 не только за счет окисления, но и за счет прямого снижения экспрессии DHFR, тем самым снижая активность «спасательного пути» [59].

Прямое окисление BH_4 супероксидом происходит относительно медленно, но BH_4 быстро окисляется до BH_2 пероксинитритом, высокореактивным анионом, образующимся при реакции супероксида с NO. Пероксинитрит также вызывает значительные повреждения клеток за счет нитрования тиоловых и гидроксильных групп боковой цепи аминокислот, тем самым нарушая ферментативную функцию.

Последствия разобщения NOS включают: снижение образования NO *de novo*; связывание биоактив-

ного NO супероксидными анионами посредством образования пероксинитрита; клеточное повреждение, опосредованное супероксидом и пероксинитритом; опосредованное пероксинитритом окисление BH_4 до BH_2 , приводящее к дальнейшему распространению разобщения NOS.

Таким образом, разобщение NOS – это самоусиливающийся биохимический процесс, вызванный окислением BH_4 . Окисление BH_4 из-за несвязанного eNOS-зависимого окислительного стресса наблюдалось как *in vitro*, так и *in vivo*. В этих экспериментах разобщение индуцировалось увеличением экспрессии eNOS в условиях стабильной экспрессии ГТФ-циклогидразы (GTPCH-I), эффективно снижая соотношение BH_4 и eNOS. Если все другие переменные остаются постоянными, результирующее окисление BH_4 до BH_2 может быть связано только с образованием супероксида разьединенными NOS. Клеточный супероксид также продуцируется рядом других механизмов, включая НАДФН-оксидазу, ксантиноксидазу окислительно-восстановительные процессы. При патологии окислительный стресс может провоцировать окисление BH_4 , тем самым иницируя или поддерживая разобщение NOS. Избыточное количество супероксида, образующееся в результате начального окисления BH_4 и разобщения NOS, будет стимулировать цикл клеточного повреждения, дальнейшее окисление BH_4 (окисление BH_4 стабилизирует несвязанные субъединицы NOS, которые продолжают производить АФК и биохимическую стабилизацию активности несвязанной субъединицы NOS). Прерывание этого процесса связи является многообещающей стратегией лечения широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных или усугубляемых разобщением NOS (Рис. 2) [60, 61].

Пероксинитрит приводит к разобщению NOS. Хотя пероксинитрит может непосредственно окислять BH_4 *in vitro*, он также напрямую может влиять на сам фермент, что также приводит к разобщению: пероксинитрит высвобождает цинк из цинк-тиолатного кластера и разрушает димер NOS (Рис. 3) [59].

S-глутатионилирование – это обратимая посттрансляционная модификация, которая присоединяет глутатион к восстановленным остаткам цистеина. Чаще всего это происходит во время окислительного стресса, поскольку eNOS выступает в качестве одной из основных мишеней для S-глутатионилирования. Установлено, что eNOS-зависимая продукция NO и супероксида модулируется его S-глутатионилированием, что указывает на то, что интенсивное S-глутатионилирование коррелирует со снижением активности NOS и увеличением продукции супероксида. Усиление окислительного стресса вызывает пропорциональное увеличение количества S-глутатионилированной eNOS, что также указывает на то, что производство супероксида по принципу восходящей регуляции является триггером для разобщения eNOS [59].

Таким образом, S-глутатионилирование разъе-

няет eNOS, переключая его с NO на образование АФК, посредством присоединения глутатиона к остаткам цистеина между ФМН-связывающим и ФАД-связывающим доменами: это приводит к разобщению фермента и продукции свободных радикалов O_2^- . Окислительный стресс запускает S-глутатионилирование eNOS в эндотелиальных клетках и интактных сосудах. Кроме того, S-глутатионилирование увеличивается при вазоконстрикции, что снижает эндотелий-зависимую вазодилатацию. Принимая во внимание важность опосредованной NO и eNOS эндотелиальной дисфункции при таких заболеваниях, как инфаркт, инсульт, диабет и рак, идентификация этого нового пути передачи окислительно-восстановительных сигналов позволяет по-новому взглянуть на терапевтические подходы к их профилактике или терапии [62].

Препараты для предотвращения разобщения NOS

Как уже отмечалось выше, разобщение NOS – это один из основных факторов в развитии различных заболеваний и, следовательно, перспективная цель для фармакологического вмешательства. Было предложено много подходов, чтобы попытаться восстановить NOS при различных заболеваниях, включая: блокирование продукции АФК в восходящем направлении, введение BH_4 , введение фолиевой кислоты для рециркуляции BH_2 в BH_4 и введение L-аргинина (Рис. 4).

BH_4

Снижение биодоступности BH_4 с последующим разъединением eNOS оказывает значительное влияние на патогенез эндотелиальной дисфункции, которая является признаком повреждения сосудов при сердечно-сосудистых патологиях, включая гипертензию, гиперлипидемию и диабет [63]. Внутриклеточные соотношения BH_4 / eNOS (и BH_4 и других изоформ NOS) остаются плохо определенными, из-за чего неясно, достаточно ли внутриклеточного дефицита BH_4 для индукции разобщения eNOS. Соотношение BH_4/BH_2 и абсолютная молярная концентрация BH_4 являются ключевыми детерминантами связывания eNOS *in vivo*. Степень окисления BH_4 , накопления BH_2 и продукции супероксида напрямую коррелируют с внутриклеточным соотношением eNOS/ BH_4 . Посредством механизмов, независимых от eNOS, таких как прямое поглощение активных форм кислорода, BH_4 может оказывать существенное влияние на уровни выработки клетками активных форм кислорода [64].

Таким образом, восполнение внутриклеточного BH_4 можно считать перспективным подходом для стабилизации NOS. Однако есть причины, ограничивающие возможность клинического применения этого подхода. Пероральное введение избытка BH_4 может быть неэффективно если соотношение изоформ NOS не сбалансировано: слишком большое количество BH_4 может активировать iNOS в условиях воспаления, усугубляя патофизиологию этого процесса.

Перорально вводимый BH_4 , вероятно, окисляется и его необходимо восстанавливать, но попытки усилить этот процесс повторного восстановления путем объединения BH_4 с антиоксидантами (витамин С) не привели к повышению клинической эффективности этой комбинации. BH_4 уже одобрен Food and Drug Administration (FDA, <https://www.fda.gov/>) в качестве терапевтического средства для лечения фенилкетонурии, дефицита фенилаланингидроксилазы, который можно частично компенсировать путем введения BH_4 . Дигидрохлорид сапроптерина (Kuvan®, BioMarin, Tiburon, CA, www.vidal.ru) представляет собой синтетическую версию BH_4 , которая в настоящее время используется для лечения пациентов с фенилкетонурией [65, 66].

Аналог BH_4 соединение 6-ацетил-7,7-диметил-5,6,7,8-тетрагидроптерин (ADDP), стабильное соединение, растворимое как в полярных, так и в органических растворителях. ADDP может диффундировать из плазмы через клеточные мембраны и вызывать расширение сосудов, стимулируя активность eNOS [67].

Метформин может ослаблять окислительное повреждение эндотелиальных клеток за счет повышения уровня ГТФ циклогидралазы-I (GTPCH-I) и BH_4 и, тем самым, предотвращая разобщение eNOS. Метформин также подавляет уровень субъединицы НАДФН-оксидазы p47-phox, тем самым уменьшая образование АФК и окисление BH_4 . Эти защитные эффекты метформина, частично опосредованы активацией сигнального пути аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK, adenosine monophosphate-activated protein kinase) [68].

Ингибиторы аргиназы

Роль чрезмерной экспрессии и/или активности аргиназы и её нижестоящих мишеней в сердечно-сосудистой дисфункции и травмах была хорошо установлена. Фармакологическое воздействие на конкретные компоненты пути аргиназы/орнитина перспективно в качестве терапии сердечно-сосудистых заболеваний [69].

Уреогидролаза аргиназа – это марганецсодержащий фермент, который катализирует заключительный этап орнитинового цикла путем преобразования L-аргинина в L-орнитин и мочевины. Две изоформы этого фермента имеют схожие механизмы действия и продуцируют одни и те же метаболиты. Гомология их аминокислотных остатков составляет более 60%, а области, важные для функции фермента, гомологичны на 100%. Кроме того, обе изоформы вовлечены в нарушение регуляции функции NOS [70].

Индукцированное аргиназой разобщение eNOS приводит к увеличению продукции АФК, что способствует эндотелиальной дисфункции и повышению жесткости сосудов. Увеличение уровня аргиназы может снижать концентрацию L-аргинина и, как было показано, вносит свой вклад в патофизиологию болезней системы кровообращения [71].

Доклинические исследования показали, что дополнительное введение L-аргинина может улучшить эректильную дисфункцию, предотвратить или снизить выраженность эндотелиальной дисфункции. Однако некоторые исследования на животных и людях не выявили никакой пользы или усиления неблагоприятных последствий от хронического введения L-аргинина. Возникающие побочные эффекты, вероятно, связаны с контррегулирующими эффектами L-аргинина в отношении увеличения экспрессии/активности аргиназы, что может снизить доступность L-аргинина для NOS. В условиях чрезмерной активности аргиназы будет происходить конкурентное с NOS за L-аргинин, вызывая разобщение фермента. Также повышенное образование активных форм кислорода и ключевых медиаторов воспаления способствует патологическому повышению активности аргиназы [71].

Таким образом, несколько аминокислот ингибируют аргиназу, в том числе: L-орнитин, L-лейцин, L-валин, L-лизин, L-изолейцин и L-норвалин. L-Орнитин является наиболее сильнодействующей из перечисленных. Кроме того, L-цитруллин увеличивает образование NO, но также является аллостерическим ингибитором аргиназы [71].

Исследования El-Bassossy H.M. и соавт. показали, что ингибирование аргиназы цитруллином, норвалином или орнитином облегчает гипертензию, связанную с метаболическим синдромом прямыми и косвенными защитными механизмами. Прямой механизм заключается в поддержании эндотелий-зависимой релаксации и генерации NO, в то время как косвенный реализуется через ингибирование инсулинорезистентности и гипертриглицеридемии [72]. Орнитин подавляет фермент аргиназу, конкурируя с её субстратом (L-аргином) на активных сайтах фермента. L-норвалин является неконкурентным ингибитором фермента аргиназы, а L-цитруллин является её аллостерическим ингибитором.

L-норвалин (или 2-аминопентановая кислота) – это непротеиногенная аминокислота и изоформа обычной аминокислоты валина, которая интенсивно исследовалась в ранних энзимологических исследованиях. Структурное сходство с L-орнитином придает субстанции способность ингибировать аргиназу по принципу отрицательной обратной связи. Кроме того, *in vitro* были продемонстрированы противовоспалительные свойства L-норвалина через механизм ингибирования рибосомальной протеинкиназы S6-киназы $\beta 1$. Следует отметить, что ингибирование аргиназы перспективно для снижения риска и частоты сердечно-сосудистых заболеваний [73].

Статины ингибируют ГМГ-КоА редуктазу которая катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, ограничивая биосинтез холестерина в печени. Помимо ингибирования синтеза холестерина, статины также блокируют синтез промежуточных изопреноидов, таких как фарнезилпирофосфат (FPP, farnesyl pyrophosphate) и геранилгеранилпирофос-

фат (GGPP, geranylgeranyl diphosphate). FPP и GGPP служат в качестве важных липидных компонентов для посттрансляционной модификации различных белков, включая гетеротримерные G-белки и небольшие ГТФ-связывающие белки, принадлежащие к семейству Ras, Rho, Rap и Rab ГТФ-аз. Изопренилирование имеет решающее значение для внутриклеточного транспорта и функции малых ГТФ-связывающих белков. Модификация с помощью FPP необходима для правильной локализации белков семейства Ras, тогда как GGPP необходим для белков семейства Rho, Rab и Rap. Однако некоторым Rho ГТФ-азам требуется как фарнезилирование, так и геранилгеранилирование для правильного функционирования и внутриклеточной локализации. Ингибируя синтез мевалоната, статины подавляют синтез промежуточных изопреноидов, тем самым предотвращая изопренилирование малых ГТФаз, что приводит к ингибированию этих сигнальных молекул. Интересно, что некоторые холестерин-независимые или «плейотропные» эффекты статинов могут быть связаны со способностью статинов блокировать синтез промежуточных изопреноидов. [74, 75].

Способность статинов увеличивать экспрессию и активацию eNOS может быть важным механизмом, с помощью которого статины улучшают эндотелиальную функцию и снижают уровень холестерина (Рис. 5).

Было показано, что геранилгеранилирование ГТФ-азы Rho приводит к подавлению регуляции eNOS в эндотелиальных клетках; введение статинов ингибировало образование GGPP и, следовательно, приводило к усилению экспрессии eNOS, которая не наблюдалась при совместной инкубации с GGPP. Также было показано, что повышенный уровень эндогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) отрицательно влияет на экспрессию mPHEK eNOS в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC, Human umbilical vein endothelial cells), причем этот эффект, на посттранскрипционном уровне, нейтрализовался после введения симвастатина. Механизм, по которому статины увеличивают стабильность mPHEK eNOS, заключается в повышении полиаденилирования mPHEK eNOS из-за изменений в актиновом цитоскелете, вызванных ингибированием Rho. Кроме того, обработка статинами HUVECs, старение которых было индуцировано пероксидом водорода (H_2O_2), активирует путь фосфатидилинозитид-3-киназы (PI3K, phosphoinositide 3-kinase)/Akt и усиливает экспрессию eNOS. Фактор некроза опухоли альфа (TNF α), является мощным воспалительным стимулом, который активирует микро-РНК miR-155 и, соответственно, mPHEK eNOS. Важно отметить, что его (TNF α) активация ослаблялась симвастатином, но положительное действие статина отменялось совместной инкубацией с мевалонатом или GGPP [76].

В дополнение к увеличению экспрессии eNOS на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, статины, на посттрансляционном уровне, усиливают активность eNOS, которая обладает несколькими

ми сайтами фосфорилирования по остаткам серина/треонина. Воздействие на HUVEC флувастатина увеличивает фосфорилирование eNOS в сайтах активации Ser-633 и Ser-1177 посредством протеинкиназы A (PKA) и пути, опосредованного PI3K/Akt соответственно. Статин-опосредованная индукция фосфорилирования eNOS по Ser-1177 зависит от рекрутирования Akt в комплекс eNOS в эндотелиальных клетках (белок теплового шока-90). Аторвастатин в эндотелиальных клетках увеличивает фосфорилирование eNOS по Ser-633 посредством аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK). Более того, инкубация *ex vivo* мезентериальных резистентных артерий крыс с симвастатином индуцирует быстрое AMPK-опосредованное фосфорилирование eNOS по Ser-1177. Помимо модуляции фосфорилирования, статины также увеличивают активность eNOS на посттрансляционном уровне, вызывая его диссоциацию от кавеолина-1. Аторвастатин снижает содержание кавеолина-1 и активирует eNOS в ЭК независимо от наличия или отсутствия холестерина ЛПНП [77].

Статины действуют на нескольких уровнях, увеличивая как активность eNOS, так и стабилизируя ее димеры. Воздействие на HUVEC церивастатина или флувастатина приводит к усилению экспрессии GTPCH и увеличивает биодоступность BH_4 , что приводит к улучшению связывания eNOS. Кроме того, статины предотвращают окисление тетрагидробиоптерина до тригидробиоптерина (BH_4 до BH_3). Результатом этих процессов является снижение окислительного стресса в эндотелиальных клетках и улучшение функции eNOS [76].

Асимметричный диметиларгинин (ADMA) выступает в роли эндогенного ингибитора eNOS. ADMA вырабатывается как побочный продукт метаболизма белков за счет метилирования остатков L-аргинина, его продукция значительно увеличивается за счет ЛПНП в эндотелиальных клетках, метаболизируется ферментом диметиларгинин диметиламиногидролазой (DDAH); в физиологических условиях выводится с мочой. Из-за близкого сходства по структуре с L-аргинином, ADMA подавляет активность eNOS либо посредством ингибирования клеточного поглощения L-аргинина, либо путем прямого конкурентного ингибирования связывания с eNOS [78].

Существует несколько гипотез о том, как статины влияют на уровень ADMA. Один из них касается ингибирования ADMA-индуцированной воспалительной реакции, модулируемой путём митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) в человеческих эндотелиальных клетках. Статины активируют белок, связывающий элемент ответа на стерол фактора транскрипции (SREBP) посредством снижения содержания холестерина в мембране. Этот фактор специфически усиливает экспрессию более 30 генов, связанных с синтезом и поглощением жирных кислот, фосфолипидов, холестерина и триглицеридов. Одна из его изоформ – белок, связывающий регуляторный элемент стерола 2 (SREBP-2, Sterol regulatory

element-binding protein 2) увеличивает транскрипцию пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9). Статины повышают уровень как мПНК PCSK9, так и LDLR посредством активации стерол-опосредованного SREBP-2, важного активатора транскрипции и активности DDAH (Рис. 6) [79].

Ресвератрол

Ресвератрол (3,5,4'-тригидрокси-транс-стильбен) представляет собой полифенол-фитоалексин, присутствующий в различных видах растений, включая *Veratrum grandiflorum* (Maxim. ex Baker) O. Loes (морозник белый), *Polygonum cuspidatum* Siebold & Zucc. (японский спорыш), *Vitis vinifera* L. (виноград), *Arachis hypogaea* L. (арахис) и *Morus rubra* L. (шелковица). Название «ресвератрол» произошло от его источника; соединение представляет собой производное резорцина из видов рода *Veratrum*.

Молекулярные мишени ресвератрола включают те, которые непосредственно взаимодействуют с ним и другие, которые модулируются косвенно (например, через изменение уровней экспрессии). Для его воздействия на eNOS особое значение имеют следующие мишени: НАД⁺ – зависимый гистон-деацетилазный сиртуин 1 класса III (SIRT1, silent information regulator 1); АМФ-активированная протеинкиназа (АМПК); производный от ядерного фактора эритроидный 2 – зависимый фактор-2 (Nrf2, nuclear factor E2-related factor 2); рецепторы эстрогена (ER, estrogen receptor).

Часть эффектов ресвератрола в отношении сердечно-сосудистой системы опосредуется эндотелиальным NO. Ресвератрол усиливает выработку NO с помощью нескольких механизмов и предотвращает распад NO за счет снижения окислительного стресса (Рис. 7).

Активаторы различных изоформ NOS

Кальция добезилат (Doxium 1)

Кальция добезилат (CaD) – широко используется в качестве ангиопротекторного средства для лечения сосудистых заболеваний, подавляет агрегацию тромбоцитов, образование тромбов, повышенную проницаемость капилляров, снижает их хрупкость, повышенную вязкость крови.

Специфическое свойство добезилата – умеренное повышение активности eNOS с незначительным или без влияния на активность iNOS, что свидетельствует о его перспективности для лечения сосудистых заболеваний, особенно вызванных нарушением секреции NO в эндотелии, в том числе при длительной гипергликемии [81].

Механизм действия кальция добезилата на экспрессию eNOS реализуется несколькими путями.

В результате исследования Zhou Y. с соавт. [84] молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе защитных эффектов CaD, было установлено действие добезилата кальция на пентраксин 3 (PTX3).

Данный белок представляет собой важный компонент гуморального иммунитета и секретируется различными клетками, в том числе эндотелиальными, мононуклеарными макрофагами, фибробластами, адипоцитами, дендритными и гладкомышечными после стимуляции воспалительного ответа. Высокие уровни PTX3 в плазме сопряжены со многими заболеваниями, связанными с эндотелиальной дисфункцией (сахарный диабет, артериальная гипертензия, хронические заболевания почек). PTX3 препятствует фосфорилированию eNOS по серину 1177, снижая продукцию NO, что приводит к эндотелиальной дисфункции.

PTX3 индуцирует дисфункцию и морфологические изменения в эндотелиальном слое через путь Р-селектин/матриксная металлопротеиназа-1, что препятствует отделению eNOS от caveолина-1, что приводит к нарушению сигнализации NO [82]. В другом исследовании также подтверждается, что PTX3 ингибирует путь NOS/NO, ингибируя фосфорилирование eNOS и, следовательно, не вызывая нужное для активации отслоение от caveолина-1 [83].

Таким образом, добезилат кальция может ингибировать экспрессию PTX3, изменяя путь IKK/I κ B/NF- κ B, тем самым улучшая эндотелиальную дисфункцию на клеточном уровне [84].

Также эндотелиальные клетки, для поддержания их различных функций (дифференцировки, проницаемости и экспрессии NOS) и выживания, нуждаются в факторе роста эндотелия сосудов (VEGF-A, vascular endothelial growth factor A) [85], однако избыточное количество этого фактора вызывает их повреждение, увеличение проницаемости клубочков и воспаление. Соответствующий баланс экспрессии, связывания и передачи сигналов VEGF необходим для поддержания здоровья клубочков и предотвращения гломерулосклероза и разрежения. В условиях патологии этот баланс нарушается [86].

Сниженный ответ NO, несмотря на высокие концентрации VEGF в сосудистой сети, был назван «разобщением» eNOS и VEGF, что приводит к нарушению клеточного ответа и интенсификации течения патологического процесса. Помимо позитивного влияния на eNOS, на молекулярном уровне добезилат кальция также снижает окислительный стресс и ингибирует факторы роста, такие как фактор роста фибробластов (FGF, fibroblast growth factor) и VEGF [87].

CavNOxin

CavNOxin представляет собой синтетический пептид из 20 аминокислот каркасного домена caveолина с тройной заменой аланина, слитый с пептидом пенетратином, для свободного проникновения в клетки.

CavNOxin увеличивает уровни NO, снижает тонус сосудов и снижает среднее АД у мышей дикого типа, однако эффект теряется у животных с нокаутом гена или caveолина-1, что указывает на его специфичность для caveолина-1.

Хроническое введение CavNOxin снижает выраженность атеросклероза у мышей с нокаутом по аполипопротеину E (ApoE, apolipoprotein E), получавших высокожировую диету, и у мышей с диабетом и атеросклерозом, при этом потеря eNOS генетически ослабляет его действие. Эти результаты предполагают, что CavNOxin может снижать ингибирующее действие кавеолина на функцию eNOS, что позволяет усилить эндогенный биосинтез NO. Данные генетических исследований с использованием трансгенных мышей с эндотелиально-специфической экспрессией F92A CAV1, подтверждают, что регулируемая экспрессия модифицированного кавеолина достаточна для увеличения биодоступности NO, что приводит к значительному снижению АД [88].

Усилители транскрипции NOS

AVE3085 и AVE9488 – это две небольшие молекулы, которые были идентифицированы с помощью высокопроизводительного скрининга, способного усиливать транскрипцию eNOS67 *in vitro* и *in vivo*.

Анализ промотора с помощью люциферазного теста показал, что оба соединения связывают даже самый короткий фрагмент промотора eNOS (263 полинуклеотида), но не перекрываются с известными факторами транскрипции eNOS (GATA, Sp1/3-like, Elf-1, YY1, Sp1 или PEA3).

AVE3085 имеет ответственный за связывание с промотором цис-элемент, расположенный в проксимальных 263 парах оснований промоторной области.

В экспериментах на внутренней грудной артерии человека, полученной после процедуры аортокоронарного шунтирования, был показан положительный эффект AVE3085. Он выражался в предотвращении повреждающего действия гомоцистеина на эндотелий при ко-инкубации с AVE3085, при этом наблюдалось повышение уровня mPHK eNOS и увеличение продукции NO [89].

Было также показано, что эти усилители транскрипции NOS увеличивают уровни BH₄ в сосудах, уменьшают образование неоинтимы, вызванной наложением манжеты, и улучшают течение атеросклероза у животных с нокаутом гена ApoE после 12-недельной диеты. AVE9488 способствует ремоделированию кардиомиоцитов в модели инфаркта миокарда, что можно объяснить снижением SMAD-опосредованной передачи сигналов [90].

Блокаторы различных изоформ NOS

Ингибиторы NOS можно классифицировать с разных точек зрения.

Классический энзимологический подход позволяет выделить обратимые (подгруппы: конкурентные, неконкурентные и смешанного типа), необратимые, а также реакционные ингибиторы, действие которых зависит от ферментативной реакции.

Наиболее широко используемая классификация ингибиторов основана на определении сайта их свя-

зывания с ферментом NOS, что позволяет распознать четыре различных класса ингибиторов.

Первый класс, фактически самый большой, взаимодействует с сайтом связывания аргинина. Некоторые соединения, принадлежащие к этому классу, являются ингибиторами на уровне реакций, поскольку для полного ингибирования им требуется активный фермент и НАДФН. Второй класс включает набор соединений, имитирующих кофактор BH₄. Третий класс представлен ингибиторами, непосредственно взаимодействующими с гемом. Некоторые ингибиторы, принадлежащие к этому классу, связываются с гемом мономерной формы фермента и предотвращают образование его активного димера. Четвертый класс охватывает ингибиторы NOS, взаимодействующие с кальмодулином или кофакторами флавина [91].

Также существует классификация, согласно которой ингибиторы NOS можно разделить на две группы: созданные на основе аминокислот (производные и близкие аналоги аргинина) и на основе неаминокислот (широкий спектр соединений, не имеющих аргинин-подобного аминокислотного каркаса). Ингибиторы NOS на основе аргинина вызвали особый интерес, так как эта категория включает большое количество соединений потенциальных для экспериментального и клинического применения. Поскольку эти соединения легко доступны и стабильны в водной среде, они служат прекрасным инструментом для экспериментального ингибирования NOS [91].

Неселективные ингибиторы

Еще до создания кристаллических структур было установлено, что соединения на основе аргинина ингибируют NOS и проявляют нейропротекторные свойства. Например, NG-моно-метил-L-аргинин (2 L-NMMA) и NG-нитро-L-аргинин метиловый эфир (3 L-NAME) защищают нейроны головного мозга при инсульте и болезни Паркинсона. Однако эти ингибиторы также вызывают гипертензивные эффекты, скорее всего, из-за ингибирования eNOS.

Ранние исследования показали, что аналоги субстрата L-аргинина обладают ингибирующими свойствами в отношении трех изоформ NOS. Среди них были охарактеризованы NG-мометил-L-аргинин (L-NMMA) и NG-нитро-L-аргинин (L-NNA) и его предшественник метиловый эфир NG-нитро-L-аргинина (L-NAME), как общие ингибиторы NOS и продолжают широко использоваться в исследованиях, особенно L-NAME [92].

Эндогенные ингибиторы ADMA и L-NMMA

Существует два эндогенных ингибитора NOS. ADMA – это мощный неконкурентный ингибитор NOS, в то время как его родственник L-NMMA – менее мощный, конкурентный ингибитор NOS. Хотя было показано, что ADMA способствует развитию воспалительного синдрома и эндотелиальной дисфункции, наблюдаемым при шоке, возможность

его клинического применения требует дальнейшего изучения [91].

546C88 (N (G) -метил- L-аргинина гидрохлорид)

Соединение 546C88 (N(G)-метил-L-аргинина гидрохлорид) является неселективным ингибитором NOS, который, восстанавливает баланс вазомоторного тонуса у пациентов с септическим шоком, снижая сопутствующую потребность в норадреналине. Он был изучен в клинических испытаниях фазы III в Европе, Северной Америке, Южной Америке, Южной Африке и Австралии. Это исследование было прекращено досрочно из-за повышения риска смерти [91].

L-NAME

Метиловый эфир N-нитро-L-аргинина (L-NAME) и Ng-нитро-L-аргинин (L-NArg) являются синтетическими неселективными ингибиторами NOS, имеющими последствия для злоупотребления психоактивными веществами, поскольку они ослабляют признаки отмены опиоидов у крыс. L-NAME также кажется многообещающим для лечения септического шока путем поддержания адекватного уровня АД. Хроническое введение L-NAME снижает ангиогенез при миграции и инвазивности *in vitro*, указывая на его возможное будущее использование в качестве средства, подавляющего рост опухоли [91].

VAS203

Птерин 4-амино-тетрагидробиоптерин (VAS203) представляет собой аналог BH₄, который может ингибировать все белки NOS, заменяя кофактор BH₄. VAS203 показал эффективность при лечении черепно-мозговых травм и использовался в клинических испытаниях фазы II [92].

Селективные ингибиторы iNOS

N-[3-(аминометил) бензил] ацетамидин

N-[3-(аминометил) бензил] ацетамидин является специфическим ингибитором iNOS. Он остается одним из наиболее широко используемых ингибиторов NOS в исследованиях из-за его проницаемости для клеток и тканей. Его избирательность, по-видимому, связана с необратимым эффектом на более быстро реагирующую iNOS, тогда как ингибирование nNOS и eNOS является обратимым. Аналогичный эффект наблюдается в N(5)-(1-иминоэтил)-1-орнитине (1-NIO) [92].

7-нитроиндазол

Одним из первых высокоселективных соединений является 7-нитроиндазол (7-NI). Первоначальные кристаллографические исследования показали, что 7-NI связывается в активном сайте eNOS и изменяет ориентацию Glu активного сайта, в то время как 3-бром-7-NI может связываться как в активном, так и в птериновом сайте [93]. 7-нитроиндазол является специфическим ингибитором nNOS и проявляет противосудорожное действие на моделях судорог у грызунов. Также было показано, что он иногда про-

воцирует судороги у грызунов, вызванных каинитом, никотином и зоманом. Хотя было показано, что все три изоформы могут связывать 7-NI с очень схожей аффинностью, исследования *in vivo* показали ингибирование nNOS без значительного влияния на АД. Это может быть следствием того, что 7-NI может захватываться клетками по-разному и проницаемость эндотелиальных клеток для данного соединения ограничена. Таким образом, хотя 7-NI нельзя точно описать как специфический ингибитор nNOS, он может вести себя как таковой в моделях *in vivo* [92].

Аминогуанидин

Аминогуанидин – селективный ингибитор iNOS, который ослабляет реакцию «трансплантат против хозяина» за счет снижения гематопоезических показателей и сопутствующей восприимчивости к бактериальной инфекции у мышей [94].

L-NIL

Исключительным соединением среди первых разработанных ингибиторов NOS на основе аргинина является L-NIL. Он обладает умеренной селективностью к iNOS, хорошо переносится, а пролекарство на его основе (L-NIL-TA) допускает пероральное введение [95].

GW273629 и GW274150

Соединения GW273629 и GW274150 это серозамещенные аминокислоты ацетамидина, которые являются специфическими ингибиторами iNOS. Обладая более безопасными профилями токсичности, чем 1400W, GW273629 и GW274150 использовались в клинических испытаниях терапии мигрени (NCT00242866; NCT00319137). Оба соединения оказались неэффективными, возможно из-за особенностей фармакокинетики [91, 92, 95].

eNOS

Как уже было упомянуто выше (см. раздел Эндотелиальная NO-синтаза), eNOS посттрансляционно пальмитилируется и транспортируется в caveолы, где ее активность снижается из-за связывания с caveолином-1. Основываясь на данном механизме, представляется возможным имитировать функции caveолина-1.

На основе данного подхода был разработан кавтрин, препарат, ингибирующий eNOS. Он представляет собой каркасный домен caveолина, сшитый с проницаемым для клеток пептидом пенетратинном, что позволяет кавтрину проходить через плазматическую мембрану. Кавтрин в значительной степени нацелен на eNOS, снижая ее активность и имитируя ингибирующий эффект caveолина-1, при этом, не оказывая влияния на функцию других NOS *in vivo*. Кавтрин снижает повышенную проницаемость микрососудов и блокирует прогрессирование опухоли (показано на модели трансплантированных мышам без тимуса клеток гепатокарциномы HepG2), вос-

становливают плотные контакты в микрососудистых эндотелиальных клетках мозга, обработанных хемокином-2, ингибирует матриксную металлопротеиназу-2/9 и циклооксигеназу-2, что может привести к стабилизации атеросклеротических бляшек и снижению риска внутримозговых кровоизлияний. Кавтрадин также снижает рост глиальных клеток и оказывает протективное действие на гематоэнцефалический барьер при воздействии VEGF-A на мышиную модель рассеянного склероза.

Неизвестным остается факт того, является ли eNOS единственной мишенью кавтрадина. Тем не менее, большинство эффектов по блокированию VEGF и Transforming growth factor (TGF) устранялись, когда эксперименты проводились на мышах с дефицитом eNOS.

Возможно, что кавтрадин может повышать АД при курсовом введении. Однако данных, подтверждающих этот потенциальный эффект, нет. Кроме того, поскольку считается, что CAV1 регулирует многие внутриклеточные сигнальные пути, кавтрадин может оказывать плейотропное действие во многих тканях, особенно в тех, в которых отсутствует eNOS [90].

Другие подходы к ингибированию Ингибирование нижестоящих медиаторов

Метиленовый синий является ингибитором расщепимой гуанилатциклазы (pGC). Это краситель, который можно безопасно использовать у людей при септическом шоке. Он обеспечивает эффективную защиту при шоке, вызванном TNF α , а также при анафилактической гипотензии, не корректируемой другим фармакологическими агентами. Метиленовый синий также может быть полезен при рефрактерных случаях вазоплегии, распространенного осложнения искусственного кровообращения, облегчая нарушение регуляции функции эндотелия, опосредованное воспалением [96]. 1H-[1,2,4]оксадиазол-[4,3-а]хиноксалин-1-он (ODQ) является селективным ингибитором pGC у крыс, который восстанавливает функцию базальных ганглиев и улучшает моторные симптомы при болезни Паркинсона [94].

Утилизация NO

Исследовательской группой Park J. с сотрудниками был разработан NO-чувствительный гидрогель, продемонстрировавший его быстроту реакции и чувствительность к NO, что представило собой потенциал для прикладного использования в биологии и медицине [96]. Существуют проекты по оценке способности NO-расщепляемых сшивающих агентов (NO-cleavable cross-linker, NOCCL) улавливать NO для лечения ревматоидного артрита (РА). Это первое исследование по возможности применения эндогенного NO непосредственно для лечения РА. При контроле концентрации акриламида в качестве основы полимера и NOCCL в качестве сшивающего агента, был приготовлен сферический наногель путем полимеризации в растворе, чтобы получить нейтрализующий NO-наноразмер-

ный гидрогель (гель NO-Scv) для лечения ревматоидного артрита. Как и ожидалось, гель NO-Scv поглощал NO и снижал уровни провоспалительных цитокинов, продуцируемых активированными макрофагами *in vitro*. Кроме того, после внутрисуставного введения наногеля в каждую лапу мышей с экспериментальным РА, наблюдались терапевтические эффекты, превосходящие отмеченные при применении дексаметазона *in vivo* [98], который ингибирует iNOS-зависимое образование NO, дестабилизируя мРНК iNOS по механизму, требующему синтеза белка *de novo*. Действие дексаметазона на экспрессию iNOS и продукцию NO, а также на распад мРНК iNOS, в некоторой степени, отменяется интерфероном II типа [97].

Терапевтическое применение модуляторов активности различных изоформ синтазы NO

После того, как были идентифицированы различные изоформы NOS, поиски их ингибиторов развивались стремительно. По мере появления все большего числа активных молекул стало очевидно, что селективность в отношении изоформ NOS представляет собой серьезную проблему. Все 3 изоформы NOS человека (nNOS, eNOS и iNOS) имеют почти идентичные структуры активных сайтов, что затрудняет создание селективного ингибитора. Особенно важно избегать ингибирования eNOS из-за его жизненно важной роли в сердечно-сосудистой системе.

Экспериментальные подходы с использованием модуляторов синтеза оксида азота, включая манипуляции с субстратом, донаторами и ингибиторами синтеза NO, будут полезны для установления взаимосвязи между системами NO и клетками сердечно-сосудистой и почечной систем.

Являясь вазодилататором, NO может быть уникальным терапевтическим средством для лечения гипертензии и, как следствие, почечной недостаточности и гипертрофии левого желудочка. Включение модуляторов NO в клиническую практику может быть полезным не только в качестве лечебных средств при определенных заболеваниях, но и для замедления прогрессирования болезней благодаря их влиянию на многие системы организма млекопитающих.

В качестве терапевтического подхода, модуляция активности NOS может быть реализована для лечения эндотелиальной дисфункции, являющейся причиной многих заболеваний. Например, развитие эндотелиальной дисфункции характерно при сахарном диабете: течение данного заболевания характеризуется рядом метаболических нарушений, что в итоге приводит к нарушению работы различных органов и систем, в основном сердечно-сосудистой. Обобщенная характеристика различных NOS представлена в таблице 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ферменты группы NOS стали фармакотерапевтическими мишенями сразу после установления их ключевой роли в биосинтезе NO, и интерес к ним возрас-

тает по мере выяснения новых аспектов патогенеза многих острых и хронических заболеваний. В настоящее время практически все заболевания человека в той или иной мере связаны с эндотелием и его дисфункцией, а восстановление адекватного сосудистого гомеостаза невозможно без поддержания кровотока в микроциркуляторном русле на физиологическом уровне. Все чаще терапевтические стратегии многих социально значимых заболеваний (метаболические, сердечно-сосудистые и нейрометаболические) носят эндотелиоцентрический характер и направлены на предупреждение первичных или вторичных сердечно-сосудистых осложнений. Сегодня для терапии

сердечно-сосудистых заболеваний исследуются подходы применения стимуляции факторов ангиогенеза, которые показывают многообещающие результаты на животных, но пока еще не реализованы в клинике. Одной из важных причин этого является сложность и большое количество связанных молекулярных механизмов, регулирующих ишемическое ремоделирование сосудов. Молекула NO может являться таким регулятором, отвечая за согласование и активность сосудистых факторов. Поэтому модуляция активности NOS, таким образом, может служить важным фактором для работы сложной сети, способствуя большей эффективности ангиогенеза.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа поддержана РНФ (проект №20-75-10013).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.В. Куркин, Е.Е. Абросимова, Д.А. Бакулин, Е.И. Морковин, И.Н. Тюренков – концепция, планирование статьи, обзор литературных источников, сбор материалов, написание и редактирование статьи.
Н.С. Ковалев, М.А. Дубровина, А.В. Борисов, А.В. Стрыгин – сбор материалов, редактирование статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Levine A.B., Punihaole D., Levine T.B. Characterization of the Role of Nitric Oxide and Its Clinical Applications // *Cardiology*. – 2012. – Vol. 122, No.1. – P. 55–68. DOI: 10.1159/000338150.
- Stuart-Smith K. Demystified. Nitric oxide // *Mol. Pathol.* – 2002. – Vol. 55, No.6. – P. 360–366. DOI: 10.1136/mp.55.6.360.
- Fukuto J.M. A recent history of nitroxyl chemistry, pharmacology and therapeutic potential // *Br. J. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 176, No.2. – P. 135–146. DOI: 10.1111/bph.14384.
- Kourosh-Armani M., Hosseini N., Mohsenzadegan M., Komaki A., Joghataei M.T. Neurophysiologic implications of neuronal nitric oxide synthase // *Rev. Neurosci.* – 2020. – Vol. 31, No. 6. – P. 617–636. DOI: 10.1515/revneuro-2019-0111.
- Hardingham N., Dachtler J., Fox K. The role of nitric oxide in pre-synaptic plasticity and homeostasis // *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2013. – Vol. 7. – P. 190. DOI: 10.3389/fncel.2013.00190.
- Dubey H., Gulati K., Ray A. Alzheimer's Disease: A Contextual Link with Nitric Oxide Synthase. *Curr. Mol. Med.* – 2020. – Vol. 20, No. 7. – P. 505–515. DOI: 10.2174/1566524019666191129103117.
- Liskova S. The organ-specific nitric oxide synthase activity in the interaction with sympathetic nerve activity: a hypothesis // *Physiol. Res.* – 2021. – Vol. 70, No. 2. – P. 169–175. DOI: 10.33549/physiolres.934676.
- Fender A.C., Dobrev D. Nitric oxide as a fragile switch between cardioprotection and cardiac injury // *Int. J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 343. – P. 102–103. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.09.001.
- Radziwon-Balicka A., Lesyk G., Back V., Fong T., Loredon-Calderon E.L., Dong B., El-Sikhry H., El-Sherbeni A.A., El-Kadi A., Ogg S., Siraki A., Seubert J.M., Santos-Martinez M.J., Radomski M.W., Velazquez-Martinez C.A., Winship I.R., Jurasz P. Differential eNOS-signalling by platelet subpopulations regulates adhesion and aggregation // *Cardiovasc. Res.* – 2017. – Vol. 113, No.14. – P. 1719–1731. DOI: 10.1093/cvr/cvx179.
- Infante T., Costa D., Napoli C. Novel Insights Regarding Nitric Oxide and Cardiovascular Diseases // *Angiology*. – 2021. – Vol. 72, No.5. – P. 411–425. DOI: 10.1177/0003319720979243.
- Idrizaj E., Traini C., Vannucchi M.G., Baccari M.C. Nitric oxide: from gastric motility to gastric dysmotility // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, No.18. – Art. No. 9990. DOI: 10.3390/ijms22189990.
- Hong P.P., Zhu X.X., Yuan W.J., Niu G.J., Wang J.X. Nitric oxide synthase regulates gut microbiota homeostasis by ERK-NF-κB pathway in shrimp // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. No. 778098. DOI: 10.3389/fimmu.2021.778098.
- Sibisi N.C., Snyman C., Myburgh K.H., Niesler C.U. Evaluating the role of nitric oxide in myogenesis in vitro // *Biochimie*. – 2021. – Vol. S0300-9084, No.21. – P. 00269–8. DOI: 10.1016/j.biochi.2021.11.006.
- Balke J.E., Zhang L., Percival J.M. Neuronal nitric oxide synthase (nNOS) splice variant function: Insights into nitric oxide signaling from skeletal muscle // *Nitric Oxide*. – 2019. – Vol. 82. – P. 35–47. DOI: 10.1016/j.niox.2018.11.004.
- Baig M.S., Zaichick S.V., Mao M., de Abreu A.L., Bakhshi F.R., Hart P.C., Saqib U., Deng J., Chatterjee S., Block M.L., Vogel S.M., Malik A.B., Consolaro M.E.L., Christman J.W., Minshall R.D., Gantner B.N., Bonini M.G. NOS1-derived nitric oxide promotes NF-κB transcriptional activity through inhibition of suppressor of cytokine signaling-1 // *J. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 212, No.10. – P. 1725–1738. DOI: 10.1084/jem.20140654.
- Hotchkiss R.S., Moldawer L.L., Opal S.M., Reinhart K., Turnbull I.R., Vincent J.L. Sepsis and septic shock // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2016. – Vol. 2, No.1. – Art. No. 16045. DOI: 10.1038/nrdp.2016.45.
- Luiking Y.C., Engelen M.P., Deutz N.E. Regulation of nitric oxide production in health and disease // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2010. – Vol. 13, No.1. – P. 97–104. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283232f99d.
- Bredt D.S., Snyder S.H. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1990. – Vol. 87, No.2. – P. 682–685. DOI: 10.1073/pnas.87.2.682.

19. Salvemini D., Kim S.F., Mollace V. Reciprocal regulation of the nitric oxide and cyclooxygenase pathway in pathophysiology: relevance and clinical implications // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2013. – Vol. 304, No.7. – P. 473–487. DOI:10.1152/ajpregu.00355.2012.
20. Palmieri E.M., McGinity C., Wink D.A., McVicar D.W. Nitric Oxide in Macrophage Immunometabolism: Hiding in Plain Sight // *Metabolites*. – 2020. – Vol. 10, No.11. – Art. No.429. DOI:10.3390/metabo10110429.
21. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, No.7. – P. 829–837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs304.
22. Förstermann U., Pollock J.S., Schmidt H.H., Heller M., Murad F. Calmodulin-dependent endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase activity is present in the particulate and cytosolic fractions of bovine aortic endothelial cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88, No. 5. – P. 1788–1792. DOI: 10.1073/pnas.88.5.1788.
23. Pollock J.S., Förstermann U., Mitchell J.A., Warner T.D., Schmidt H.H., Nakane M., Murad F. Purification and characterization of particulate endothelium-derived relaxing factor synthase from cultured and native bovine aortic endothelial cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88, No.23. – P. 10480–10484. DOI: 10.1073/pnas.88.23.10480.
24. Balligand J.L., Kelly R.A., Marsden P.A., Smith T.W., Michel T. Control of cardiac muscle cell function by an endogenous nitric oxide signaling system // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. – Vol. 90, No.1. – P. 347–351. DOI: 10.1073/pnas.90.1.347.
25. Sase K., Michel T. Expression of constitutive endothelial nitric oxide synthase in human blood platelets // *Life Sci.* – 1995. – Vol. 57, No.22. – P. 2049–2055. DOI: 10.1016/0024-3205(95)02191-K.
26. Dinerman J.L., Dawson T.M., Schell M.J., Snowman A., Snyder S.H. Endothelial nitric oxide synthase localized to hippocampal pyramidal cells: implications for synaptic plasticity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – Vol. 91, No.10. – P. 4214–4218. DOI: 10.1073/pnas.91.10.4214.
27. Marsden P.A., Heng H.H., Scherer S.W., Stewart R.J., Hall A.V., Shi X.M., Tsui L.C., Schappert K.T. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 15, No.23. – P. 17478–17488.
28. Oliveira-Paula G.H., Lacchini R., Tanus-Santos J.E. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms // *Gene.* – 2016. – Vol. 575, No.2 (Pt 3). – P. 584–599. DOI: 10.1016/j.gene.2015.09.061.
29. Qian J., Fulton D. Post-translational regulation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelium // *Front. Physiol.* – 2013. – Vol. 13, No.4. – P. 347. DOI: 10.3389/fphys.2013.00347.
30. Hall A.V., Antoniou H., Wang Y., Cheung A.H., Arbus A.M., Olson S.L., Lu W.C., Kau C.L., Marsden P.A. Structural organization of the human neuronal nitric oxide synthase gene (NOS1) // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269, No.52. – P. 33082–33090.
31. Eliasson M.J., Blackshaw S., Schell M.J., Snyder S.H. Neuronal nitric oxide synthase alternatively spliced forms: prominent functional localizations in the brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94, No.7. – P. 3396–3401. DOI: 10.1073/pnas.94.7.3396.
32. Sharma N.M., Patel K.P. Post-translational regulation of neuronal nitric oxide synthase: implications for sympathoexcitatory states // *Expert. Opin. Ther. Targets.* – 2017. – Vol. 21, No.1. – P. 11–22. DOI: 10.1080/14728222.2017.1265505.
33. Zhang Y.H., Jin C.Z., Jang J.H., Wang Y. Molecular mechanisms of neuronal nitric oxide synthase in cardiac function and pathophysiology // *J. Physiol.* – 2014. – Vol. 592, No.15. – P. 3189–3200. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.270306.
34. Pautz A., Art J., Hahn S., Nowag S., Voss C., Kleinert H. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase // *Nitric Oxide.* – 2010. – Vol. 23, No.2. – P. 75–93. DOI: 10.1016/j.niox.2010.04.007.
35. Förstermann U., Closs E.I., Pollock J.S., Nakane M., Schwarz P., Gath I., Kleinert H. Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions // *Hypertension.* – 1994. – Vol. 23, No.6 (Pt. 2). – P. 1121–1131. DOI: 10.1161/01.HYP.23.6.1121.
36. Tejero J., Shiva S., Gladwin M.T. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation // *Physiol. Rev.* – 2019. – Vol. 99, No.1. – P. 311–379. DOI: 10.1152/physrev.00036.2017.
37. Cinelli M.A., Do H.T., Miley G.P., Silverman R.B. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition // *Med. Res. Rev.* – 2020. – Vol. 40, No.1. – P. 158–189. DOI: 10.1002/med.21599.
38. Giulivi C., Poderoso J.J., Boveris A. Production of nitric oxide by mitochondria // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, No.18. – P. 11038–11043. DOI: 10.1074/jbc.273.18.11038.
39. Tengan C.H., Rodrigues G.S., Godinho R.O. Nitric oxide in skeletal muscle: role on mitochondrial biogenesis and function // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – Vol. 13, No.12. – P. 17160–17184. DOI: 10.3390/ijms131217160.
40. Figueira T.R., Barros M.H., Camargo A.A., Castilho R.F., Ferreira J.C., Kowaltowski A.J., Sluse F.E., Souza-Pinto N.C., Vercesi A.E. Mitochondria as a source of reactive oxygen and nitrogen species: from molecular mechanisms to human health // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2013. – Vol. 18, No.16. – P. 2029–2074. DOI: 10.1089/ars.2012.4729.
41. Tatoyan A., Giulivi C. Purification and characterization of a nitric-oxide synthase from rat liver mitochondria // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, No.18. – P. 11044–11048. DOI: 10.1074/jbc.273.18.11044.
42. Bates T.E., Loesch A., Burnstock G., Clark J.B. Immunocytochemical evidence for a mitochondrially located nitric oxide synthase in brain and liver // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1995. – Vol. 213, No.3. – P. 896–900. DOI: 10.1006/bbrc.1995.2213.
43. Gao S., Chen J., Brodsky S.V., Huang H., Adler S., Lee J.H., Dhadwal N., Cohen-Gould L., Gross S.S., Goligorsky M.S. Docking of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) to the mitochondrial outer membrane: a pentabasic amino acid sequence in the autoinhibitory domain of eNOS targets a proteinase K-cleavable peptide on the cytoplasmic face of mitochondria // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279, No.16. – P. 15968–15974. DOI: 10.1074/jbc.M308504200.
44. Elfering S.L., Sarkela T.M., Giulivi C. Biochemistry of mitochondrial nitric-oxide synthase // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, No.41. – P. 38079–38086. DOI: 10.1074/jbc.M205256200.
45. Kanai A.J., Pearce L.L., Clemens P.R., Birder L.A., VanBibber M.M., Choi S.Y., de Groat W.C., Peterson J. Identification of a neuronal nitric oxide synthase in isolated cardiac mitochondria using electrochemical detection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98, No.24. – P. 14126–14131. DOI: 10.1073/pnas.241380298.
46. Lacza Z., Snipes J.A., Zhang J., Horváth E.M., Figueroa J.P., Szabó C., Busija D.W. Mitochondrial nitric oxide synthase is not eNOS, nNOS or iNOS // *Free Radic. Biol. Med.* – 2003. – Vol. 35, No.10. – P. 1217–1228. DOI: 10.1016/s0891-5849(03)00510-0.
47. Venkatakrishnan P., Nakayasu E.S., Almeida I.C., Miller R.T. Absence of nitric-oxide synthase in sequentially purified rat liver mitochondria // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284, No.30. – P. 19843–19855. DOI: 10.1074/jbc.M109.003301.
48. Parihar M.S., Nazarewicz R.R., Kincaid E., Bringold U.,

- Ghafoorifar P. Association of mitochondrial nitric oxide synthase activity with respiratory chain complex I // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2008. – Vol. 366, No.1. – P. 23–28. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.11.056.
49. Bombicino S.S., Iglesias D.E., Zaobornyj T., Boveris A., Valdez L.B. Mitochondrial nitric oxide production supported by reverse electron transfer // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2016. – Vol. 607. – P. 8–19. DOI: 10.1016/j.abb.2016.08.010.
 50. Brookes P.S. Mitochondrial nitric oxide synthase // *Mitochondrion*. – 2004. – Vol. 3, No.4. – P. 187–204. DOI: 10.1016/j.mito.2003.10.001.
 51. Giulivi C. Characterization and function of mitochondrial nitric-oxide synthase // *Free Radic. Biol. Med.* – 2003. – Vol. 34, No.4. – P. 397–408. DOI: 10.1016/s0891-5849(02)01298-4.
 52. Tengan C.H., Moraes C.T. NO control of mitochondrial function in normal and transformed cells // *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* – 2017. – Vol. 1858, No.8. – P. 573–581. DOI: 10.1016/j.bbabi.2017.02.009.
 53. Shah R.C., Sanker S., Wood K.C., Durgin B.G., Straub A.C. Redox regulation of soluble guanylyl cyclase // *Nitric Oxide*. – 2018. – Vol. 76. – P. 97–104. DOI: 10.1016/j.niox.2018.03.013.
 54. Sharin V.G., Mujoo K., Kots A.Y., Martin E., Murad F., Sharina I.G. Nitric oxide receptor soluble guanylyl cyclase undergoes splicing regulation in differentiating human embryonic cells // *Stem. Cells Dev.* – 2011. – Vol. 20, No.7. – P. 1287–1293. DOI: 10.1089/scd.2010.0411.
 55. Derbyshire E.R., Marletta M.A. Structure and regulation of soluble guanylate cyclase // *Annu. Rev. Biochem.* – 2012. – Vol. 81. – P. 533–59. DOI: 10.1146/annurev-biochem-050410-100030.
 56. Montfort W.R., Wales J.A., Weichsel A. Structure and Activation of Soluble Guanylyl Cyclase, the Nitric Oxide Sensor // *Antioxid. Redox Signal.* – 2017. – Vol. 26, No.3. – P. 107–121. DOI: 10.1089/ars.2016.6693.
 57. Förstermann U., Xia N., Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis // *Circ. Res.* – 2017. – Vol. 120, No.4. – P. 713–735. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.
 58. Li H., Förstermann U. Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 13, No.2. – P. 161–167. DOI: 10.1016/j.coph.2013.01.006.
 59. Roe N.D., Ren J. Nitric oxide synthase uncoupling: a therapeutic target in cardiovascular diseases // *Vascul. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 57, No.5–6. – P. 168–72. DOI: 10.1016/j.vph.2012.02.004.
 60. Alkaitis M.S., Crabtree M.J. Recoupling the cardiac nitric oxide synthases: tetrahydrobiopterin synthesis and recycling // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2012. – Vol. 9, No.3. – P. 200–210. DOI: 10.1007/s11897-012-0097-5.
 61. Crabtree M.J., Brixey R., Batchelor H., Hale A.B., Channon K.M. Integrated redox sensor and effector functions for tetrahydrobiopterin- and glutathionylation-dependent endothelial nitric-oxide synthase uncoupling // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol. 288, No.1. – P. 561–569. DOI: 10.1074/jbc.M112.415992.
 62. Chen C.A., Wang T.Y., Varadharaj S., Reyes L.A., Hemann C., Talukder M.A., Chen Y.R., Druhan L.J., Zweier J.L. S-glutathionylation uncouples eNOS and regulates its cellular and vascular function // *Nature*. – 2010. – Vol. 468, No.7327. – P. 1115–1158. DOI: 10.1038/nature09599.
 63. Chen D.D., Chen L.Y., Xie J.B., Shu C., Yang T., Zhou S., Yuan H., Chen A.F. Tetrahydrobiopterin regulation of eNOS redox function // *Curr. Pharmaceutical Des.* – 2014. – Vol. 20, No.22. – P. 3554–3562. DOI: 10.2174/13816128113196660747.
 64. Crabtree M.J., Tatham A.L., Hale A.B., Alp N.J., Channon K.M. Critical role for tetrahydrobiopterin recycling by dihydrofolate reductase in regulation of endothelial nitric-oxide synthase coupling: relative importance of the de novo biopterin synthesis versus salvage pathways // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284, No.41. – P. 28128–28136. DOI: 10.1074/jbc.M109.041483.
 65. Kietadisorn R., Kietselaer B.L., Schmidt H.H., Moens A.L. Role of tetrahydrobiopterin (BH₄) in hyperhomocysteinemia-induced endothelial dysfunction: new indication for this orphan-drug? // *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metabol.* – 2011. – Vol. 300, No.6. – E1176. DOI: 10.1152/ajpendo.00084.2011.
 66. Dikalova A., Aschner J.L., Kaplowitz M.R., Summar M., Fike C.D. Tetrahydrobiopterin oral therapy recouples eNOS and ameliorates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in newborn pigs // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2016. – Vol. 311, No.4. – P. 743–753. DOI: 10.1152/ajplung.00238.2016.
 67. Suckling C.J., Gibson, C.L., Huggan, J.K., Morthala, R.R., Clarke B., Kununthur S., Wadsworth R.M., Daff S., Papale D. 6-Acetyl-7, 7-dimethyl-5, 6, 7, 8-tetrahydropterin is an activator of nitric oxide synthases // *Bioorg. Med. Chem. Letters*. – 2008. – Vol. 18, No.5. – P. 1563–1566. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.01.079.
 68. An H., Wei R., Ke J., Yang J., Liu Y., Wang X., Wang G., Hong T. Metformin attenuates fluctuating glucose-induced endothelial dysfunction through enhancing GTPCH1-mediated eNOS recoupling and inhibiting NADPH oxidase // *J. Diabetes Complications*. – 2016. – Vol. 30, No.6. – P. 1017–1024. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.04.018.
 69. Caldwell R.B., Toque H.A., Narayanan S.P., Caldwell R.W. Arginase: an old enzyme with new tricks // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2015. – Vol. 36, No.6. – P. 395–405. DOI: 10.1016/j.tips.2015.03.006.
 70. Caldwell R.W., Rodriguez P.C., Toque H.A., Narayanan S.P., Caldwell R.B. Arginase: a multifaceted enzyme important in health and disease // *Physiol. Rev.* – 2018. – Vol. 98, No.2. – P. 641–665. DOI: 10.1152/physrev.00037.2016.
 71. Kim J.H., Bugaj L.J., Oh Y.J., Bivalacqua T.J., Ryoo S., Soucy K.G., Santhanam L., Webb A., Camara A., Sikka G., Nyhan D., Shoukas A.A., Ilies M., Christianson D.W., Champion H.C., Berkowitz D.E. Arginase inhibition restores NOS coupling and reverses endothelial dysfunction and vascular stiffness in old rats // *J. Appl. Physiol.* – 2009. – Vol. 107, No.4. – P. 1249–1257. DOI: 10.1152/japplphysiol.91393.2008.
 72. El-Bassossy H.M., El-Fawal R., Fahmy A., Watson M.L. Arginase inhibition alleviates hypertension in the metabolic syndrome // *Br. J. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 169, No.3. – P. 693–703. DOI: 10.1111/bph.12144.
 73. Polis B., Srikanth K.D., Gurevich V., Gil-Henn H., Samson A.O. L-Norvaline, a new therapeutic agent against Alzheimer's disease // *Neural Regen. Res.* – 2019. – Vol. 14, No.9. – P. 1562. DOI: 10.4103/1673-5374.255980.
 74. Rikitake Y., Liao J.K. Rho GTPases, statins, and nitric oxide // *Circul. Res.* – 2005. – Vol. 97, No.12. – P. 1232–1235. DOI: 10.1161/01.RES.0000196564.18314.23.
 75. Rohilla A., Rohilla S., Kumar A., Khan M.U., Deep A. Pleiotropic effects of statins: A boulevard to cardioprotection // *Arab. J. Chem.* – 2016. – Vol. 9. – P. S21–S27. DOI: 10.1016/j.arabjc.2011.06.025.
 76. Gorabi A.M., Kiaie N., Hajighasemi S., Banach M., Penson P.E., Jamialahmadi T., Sahebkar A. Statin-induced nitric oxide signaling: mechanisms and therapeutic implications // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, No.12. – Art. No. 2051. DOI: 10.3390/jcm8122051.
 77. Margaritis M., Channon K.M., Antoniadis C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2014. – Vol. 20, No.8. – P. 1198–1215. DOI: 10.1089/ars.2013.5430.
 78. Antoniadis C., Shirodaria C., Leeson P., Antonopoulos

- A., Warrick N., Van-Assche T., Cunnington C., Tousoulis D., Pillai R., Ratnatunga C., Stefanadis C., Channon K.M. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30, No.9. – P. 1142–1150. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp061.
79. Serban C., Sahebkar A., Ursoniu S., Mikhailidis D.P., Rizzo M., Lip G.Y., Kees Hovingh G., Kastelein J.J., Kalinowski L., Rysz J., Banach M.A. A systematic review and meta-analysis of the effect of statins on plasma asymmetric dimethylarginine concentrations // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5, No.1. – Art. No. 9902. DOI: 10.1038/srep09902.
 80. Xia N., Förstermann U., Li H. Resveratrol and endothelial nitric oxide // *Molecules.* – 2014. – Vol. 19, No.10. – P. 16102–16121. DOI: 10.3390/molecules191016102.
 81. Suschek C., Kolb H., Kolb-Bachofen V. Dobesilate enhances endothelial nitric oxide synthase-activity in macro- and microvascular endothelial cells // *Br. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 122, No.7. – P. 1502–1508. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701512.
 82. Carrizzo A., Lenzi P., Procaccini C., Damato A., Biagioni F., Ambrosio M., Amodio G., Remondelli P., Del Giudice C., Izzo R., Malovini A., Formisano L., Gigantino V., Madonna M., Puca A.A., Trimarco B., Matarese G., Fornai F., Vecchione C. Pentraxin 3 Induces Vascular Endothelial Dysfunction Through a P-selectin/Matrix Metalloproteinase-1 Pathway // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131, No.17. – P. 1495–1505. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014822.
 83. Leung W.K., Gao L., Siu P.M., Lai C.W. Diabetic nephropathy and endothelial dysfunction: Current and future therapies, and emerging of vascular imaging for preclinical renal-kinetic study // *Life Sci.* – 2016. – Vol. 166. – P. 121–130. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.10.015.
 84. Zhou Y., Qi C., Li S., Shao X., Ni Z. Investigation of the Mechanism Underlying Calcium Dobesilate-Mediated Improvement of Endothelial Dysfunction and Inflammation Caused by High Glucose // *Mediators Inflamm.* – 2019. – Vol. 2019. – Art. ID: 9893682. DOI: 10.1155/2019/9893682.
 85. Sison K., Eremina V., Baelde H., Min W., Hirashima M., Fantus I.G., Quaggin S.E. Glomerular structure and function require paracrine, not autocrine, VEGF-VEGFR-2 signaling // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 21, No.10. – P. 1691–1701. DOI: 10.1681/ASN.2010030295.
 86. Baelde H.J., Eikmans M., Lappin D.W., Doran P.P., Hohenadel D., Brinkkoetter P.T., van der Woude F.J., Waldherr R., Rabelink T.J., de Heer E., Bruijn J.A. Reduction of VEGF-A and CTGF expression in diabetic nephropathy is associated with podocyte loss // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71, No.7. – P. 637–645. DOI: 10.1038/sj.ki.5002101.
 87. Haller H., Ji L., Stahl K., Bertram A., Menne J. Molecular Mechanisms and Treatment Strategies in Diabetic Nephropathy: New Avenues for Calcium Dobesilate-Free Radical Scavenger and Growth Factor Inhibition // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – Vol. 2017. – Art. ID: 1909258. DOI: 10.1155/2017/1909258.
 88. Kraehling J.R., Sessa W.C. Contemporary Approaches to Modulating the Nitric Oxide-cGMP Pathway in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* – 2017. – Vol. 120, No.7. – P. 1174–1182. DOI: 10.1161/circresaha.117.303776.
 89. Hou H.T., Wang J., Zhang X., Wang Z.Q., Chen T.N., Zhang J.L., Yang Q., He G.W. Endothelial nitric oxide synthase enhancer AVE3085 reverses endothelial dysfunction induced by homocysteine in human internal mammary arteries // *Nitric Oxide.* – 2018. – Vol. 81. – P. 21–27. DOI: 10.1016/j.niox.2018.10.001.
 90. White A.R., Ryoo S., Bugaj L., Attarzadeh D.O., Thiagarajan S., Chen K., Attwater S., Abbot B., Li D., Champion H.C., Shoukas A.A., Nyhan D., Hare J.M., Berkowitz D.E., Tuday E.C. Early changes in vasoreactivity after simulated microgravity are due to an upregulation of the endothelium-dependent nitric oxide/cGMP pathway // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2010. – Vol. 110, No.2. – P. 395–404. DOI: 10.1007/s00421-010-1514-7.
 91. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // *Biochem. J.* – 2001. – Vol. 357, No. 3. – P. 593–615 DOI: 10.1042/0264-6021:3570593.
 92. Schulman I.H., Hare J.M. Regulation of cardiovascular cellular processes by S-nitrosylation // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – Vol. 1820, No.6. – P. 752–762. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.04.002.
 93. Poulos T.L., Li H. Nitric oxide synthase and structure-based inhibitor design // *Nitric Oxide.* – 2017. – Vol. 63. – P. 68–77. DOI: 10.1016/j.niox.2016.11.004.
 94. Wong V.W., Lerner E. Nitric oxide inhibition strategies // *Future Sci. OA.* – 2015. – Vol. 1, No.1. – Art. ID: FSO35. DOI: 10.4155/fso.15.35.
 95. Vítěček J., Lojek A., Valacchi G., Kubala L. Arginine-based inhibitors of nitric oxide synthase: therapeutic potential and challenges // *Mediators Inflamm.* – 2012. – Vol. 2012. – Art. No. 318087. DOI: 10.1155/2012/318087.
 96. Park J., Pramanick S., Park D., Yeo J., Lee J., Lee H., Kim W.J. Therapeutic-Gas-Responsive Hydrogel // *Adv. Mater.* – 2017. – Vol. 29, No.44. – Art. No. 1702859. DOI: 10.1002/adma.201702859.
 97. Korhonen R., Lahti A., Hämäläinen M., Kankaanranta H., Moilanen E. Dexamethasone inhibits inducible nitric-oxide synthase expression and nitric oxide production by destabilizing mRNA in lipopolysaccharide-treated macrophages // *Mol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 62, No.3. – P. 698–704. DOI: 10.1124/mol.62.3.698.
 98. Yeo J., Lee Y.M., Lee J., Park D., Kim K., Kim J., Park J., Kim W.J. Nitric Oxide-Scavenging Nanogel for Treating Rheumatoid Arthritis // *Nano Lett.* – 2019. – Vol. 19, No.10. – P. 6716–6724. DOI: 10.1021/acs.nanolett.9b00496.
 99. Putzke J., Seidel B., Huang P.L., Wolf G. Differential expression of alternatively spliced isoforms of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) and N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAR) in knockout mice deficient in nNOS alpha (nNOS alpha(Delta/Delta) mice) // *Brain Res. Mol. Brain Res.* – 2000. – Vol.85, No.1–2. – P. 13–23. DOI: 10.1016/S0169-328X(00)00220-5.
 100. Frandsen U., Lopez-Figueroa M., Hellsten Y. Localization of nitric oxide synthase in human skeletal muscle // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol. 227, No.1. – P. 88–93. DOI: 10.1006/bbrc.1996.1472.
 101. El-Yazbi A.F., Cho W.J., Cena J., Schulz R., Daniel E.E. Smooth muscle NOS, colocalized with caveolin-1, modulates contraction in mouse small intestine // *J. Cell. Mol. Med.* – 2008. – Vol. 12, No.4. – P. 1404–1415. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00335.x.
 102. Saluja R., Saini R., Mitra K., Bajpai V.K., Dikshit M. Ultrastructural immunogold localization of nitric oxide synthase isoforms in rat and human eosinophils // *Cell Tissue Res.* – 2010. – Vol. 340, No. 2. – P. 381–388. DOI: 10.1007/s00441-010-0947-y.
 103. Saini R., Singh S. Inducible nitric oxide synthase: An asset to neutrophils // *J. Leukoc. Biol.* – 2019. – Vol. 105, No.1. – P. 49–61. DOI: 10.1002/JLB.4RU0418-161R.
 104. Feron O.C., Moniotte S., Desager J.P., Balligand J.L. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103, No.6. – P. 897–905. DOI: 10.1172/JCI4829.
 105. Garthwaite J. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission // *Eur. J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 27, No.11. – P. 2783–2802. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2008.06285.x.

106. Lajoix A.D., Reggio H., Chardes T., Péraldi-Roux S., Tribillac F., Roye M., Dietz S., Broca C., Manteghetti M., Ribes G., Wollheim C., Gross R. A neuronal isoform of nitric oxide synthase expressed in pancreatic β -cells controls insulin secretion // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50, No.6. – P. 1311–1323. DOI: 10.2337/diabetes.50.6.1311
107. Schwarz P.M., Kleinert H., Förstermann U. Potential functional significance of brain-type and muscle-type nitric oxide synthase I expressed in adventitia and media of rat aorta // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19, No.11. – P. 2584–2590. DOI: 10.1161/01.ATV.19.11.2584.
108. Kleinert H., Pautz A., Linker K., Schwarz P.M. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 500, No.1–3. – P. 255–266. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.07.030.
109. Förstermann U., Schmidt H.H., Pollock J.S., Sheng H., Mitchell J.A., Warner T.D., Nakane M., Murad F. Isoforms of nitric oxide synthase characterization and purification from different cell types // *Biochem. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 42, No.10. – P. 1849–1857. DOI: 10.1016/0006-2952(91)90581-o.
110. Dombernowsky NW, Ölmestig JNE, Witting N, Kruuse C. Role of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) in Duchenne and Becker muscular dystrophies – Still a possible treatment modality? // *Neuromuscul. Disord.* – 2018. – Vol. 28, No. 11. – P. 914–926. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.09.001.
111. Mörlin B., Andersson E., Byström B., Hammarström M. Nitric oxide induces endometrial secretion at implantation time // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2005. – Vol. 84, No.11. – P. 1029–1034. DOI: 10.1111/j.0001-6349.2005.00804.x.
112. Lu D., Fu Y., Lopez-Ruiz A., Zhang R., Juncos R., Liu H., Manning R.D.Jr., Juncos L.A., Liu R. Salt-sensitive splice variant of nNOS expressed in the macula densa cells // *Am. J. Physiol.-Ren. Physiol.* – 2010. – Vol. 298, No. 6. – P. 1465–1471. DOI: 10.1152/ajprenal.00650.2009.
113. Förstermann U., Li H. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 164, No.2. – P. 213–223. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01196.x.
114. Moncada S. Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine // *J. Royal Soc. Med.* – 1999. – Vol. 92, No. 4. – P. 164–169. DOI: 10.1177/014107689909200402.
115. Tojo A., Onozato M.L., Fujita T. Role of macula densa neuronal nitric oxide synthase in renal diseases // *Med. Mol. Morph.* – 2006. – Vol. 39, No.1. – P. 2–7. DOI: 10.1007/s00795-006-0310-2.
116. Takahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract // *J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38, No.5. – P. 421–430. DOI: 10.1007/s00535-003-1094-y.
117. Xu L., Xie K., Fidler I.J. Therapy of human ovarian cancer by transfection with the murine interferon β gene: role of macrophage-inducible nitric oxide synthase // *Human Gene Ther.* – 1998. – Vol. 9, No.18. – P. 2699–2708. DOI: 10.1089/hum.1998.9.18-2699.
118. Kröncke K.D., Fehsel K., Kolb-Bachofen V. Inducible nitric oxide synthase and its product nitric oxide, a small molecule with complex biological activities // *Biol. Chem. Hoppe Seyler.* – 1995. – Vol. 376, No.6. – P. 327–343. DOI: 10.1515/bchm3.1995.376.6.327.
119. Moncada S., Higgs E.A. Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 21, No.4. – P. 361–374. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1991.tb01383.x.
120. Langrehr J.M., Hoffman R.A., Lancaster J.R. (Jr.), Simmons R.L. Nitric oxide—a new endogenous immunomodulator // *Transplantation.* – 1993. – Vol. 55, No.6. – P. 1205–1212. DOI: 10.1097/00007890-199306000-00001.
121. Aicher A., Heeschen C., Mildner-Rihm C., Urbich C., Ihling C., Technau-Ihling K., Zeiher A.M., Dimmeler S. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9, No.11. – P. 1370–1376. DOI: 10.1038/nm948.
122. Zhou Q.G., Zhu X.H., Nemes A.D., Zhu D.Y. Neuronal nitric oxide synthase and affective disorders // *IBRO reports.* – 2018. – Vol. 5. – P. 116–132. DOI: 10.1016/j.ibror.2018.11.004.

АВТОРЫ

Куркин Денис Владимирович – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии; первый заместитель директора НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: strannik986@mail.ru

Абросимова Елизавета Евгеньевна – аспирант кафедры фармакологии и фармации ИНМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6472-6906. E-mail: abrosimova.volgmed@gmail.com

Бакулин Дмитрий Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-4694-3066. E-mail: mbfdoc@gmail.com

Ковалев Николай Сергеевич – аспирант кафедры фармакологии и фармации ИНМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1116-3425. E-mail: kovalev.volgmed@gmail.com

Дубровина Марина Александровна – аспирант кафедры фармакологии и фармации ИНМФО ФГБОУ

ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1903-8589. E-mail: dubrovina.volgmed@gmail.com

Борисов Александр Владимирович – научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0202-0008. E-mail: borissow1978@rambler.ru

Стрыгин Андрей Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-6997-1601. E-mail: drumsav@mail.ru

Морковин Евгений Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией нейропсихофармакологии НЦИЛС ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7119-3546. E-mail: e.i.morkovin@gmail.com

Туренков Иван Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией фармакологии сердечно-сосудистых средств НЦИЛС; заведующий кафедрой фармакологии и фармации Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7574-3923. E-mail: fibfuv@mail.ru

УДК 615.19+614.275+615.065



МИНИМИЗАЦИЯ РИСКОВ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПЫЛЬЦЫ НА СТАДИИ ЗАГОТОВКИ СЫРЬЯ

А.А. Таубэ¹, Т.А. Буянова², Е.И. Саканян³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации 127051, Россия, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

³ Акционерное общество «Научно-производственное объединение «Микроген» 115088, Россия, Москва, 1-я Дубовская ул., д. 15, стр. 2

E-mail: Aleksandra.taube@pharminnotech.com

Получена 08.01.2022

После рецензирования 25.02.2022

Принята к печати 30.03.2022

Цель. Подготовка проекта Правил заготовки (сбора) растительной пыльцы для минимизации рисков при применении лекарственных препаратов на основе пыльцы.

Материалы и методы. В исследовании использовали следующие электронные ресурсы: PubMed, Medline, ScienceDirect, Web of Science, Scopus, Google Scholar, eLibrary, World Allergy Organization, Cochrane Database, Stallergenesgreer, Allergenscienceandconsulting, Pharmacopoeia, Fda.gov, fs.usda.gov, Ema.europa.eu. Поиск осуществляли за период с 1 января 201 по 31 декабря 2021.

Результаты. В настоящее время в России существуют общие требования к качеству пыльцевого материала, однако какой-либо контроль и стандартизация процесса заготовки, сушки и очистки отсутствует. В США и ЕС также отсутствуют установленные программы квалификации организаций по сбору пыльцы и/или индивидуальных сборщиков. Регуляторные органы ограничиваются визуальными требованиями к исходному сырью или возлагают ответственность на усмотрение производителя. В ходе анализа действующих нормативных документов было выявлено отсутствие требований в отношении сбора, хранения и обработки пыльцы, используемой в качестве сырья для производства лекарственных препаратов аллергенов. В связи с этим существует необходимость разработки нормативных документов. Составлены «Правила заготовки (сбора) пыльцы», в которых выделены 6 разделов. Правила предназначены для лиц, непосредственно осуществляющих заготовку (сбор) пыльцы, и содержат требования к заготовителям, к процессу сбора пыльцы, документации, хранению и транспортированию пыльцы.

Заключение. Составлены «Правила заготовки (сбора) пыльцы», в которых выделены 6 разделов. Составленные Правила полностью регламентируют процесс сбора пыльцы и все сопутствующие ему процессы. Внедрение документа позволит повысить качество сбора пыльцы, тем самым уменьшить риски применения лекарственных препаратов на ее основе. Планируется изучение влияния качества пыльцевого сырья на безопасность применения лекарственных препаратов.

Ключевые слова: аллергенспецифическая иммунотерапия; лекарственное растительное сырье; безопасность применения лекарственных препаратов; надлежащая практика сбора; нежелательные реакции; пыльца; экстракт аллергена
Список сокращений: АСИТ – аллерген специфическая иммунотерапия; ЛП- лекарственный препарат; ОФС – общая фармакопейная статья; ЕС – Европейский Союз; США – Соединенные Штаты Америки; ЛРС – лекарственное растительное сырье; ГФ РФ XIV издания – Государственная фармакопея XIV издания; СИЗ – средства индивидуальной защиты.

Для цитирования: А.А. Таубэ, Т.А. Буянова, Е.И. Саканян. Минимизация рисков применения лекарственных препаратов на основе пыльцы на стадии заготовки сырья. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):154-163. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-154-163

© А.А. Таубэ, Т.А. Буянова, Е.И. Саканян, 2022

For citation: A.A. Taube, T.A. Buyanova, E.I. Sakanyan. Minimisation of risks associated with the use of pollen-based medicines, at the stage of pollen collection. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2): 154-163. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-154-163

MINIMISATION OF RISKS ASSOCIATED WITH THE USE OF POLLEN-BASED MEDICINES, AT THE STAGE OF POLLEN COLLECTION

A.A. Taube¹, T.A. Buyanova², E.I. Sakanyan³

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products
Bld. 2, 8, Petrovsky Blvd, Moscow, Russia, 127051

² St. Petersburg Chemical and Pharmaceutical University
Bld. A, 14, Prof. Popov Str., St. Petersburg, Russia, 197376

³ Joint-Stock Company "Scientific and Production Association "Microgen"
Bld. 2, 15, 1st Dubovskaya Str., Moscow, Russia, 115088

E-mail: Aleksandra.taube@pharminnotech.com

Received 08 Jan 2022

After peer review 25 Feb 2022

Accepted 30 March 2022

The aim of the study is the elaboration of Rules for Harvesting/Collecting of Pollen to minimize the risks associated with the use of pollen-based medicinal products.

Materials and methods. The following electronic resources were used in the study: PubMed, Medline, ScienceDirect, Web of Science, Scopus, Google Scholar, eLibrary, World Allergy Organization, Cochrane Database, Stallergenes Greer, Allergenscienceandconsulting, Pharmacopoeia, Fda.gov, fs.usda.gov, Ema.europa.eu. The analysis covered the period from January 1, 2010 until December 31, 2021.

Results. Currently, there are some general requirements for the quality of pollen in Russia, but there are no controls or standardised procedures for harvesting, drying, and purification of pollen. The USA and EU also lack established qualification programmes for pollen-collecting companies and/or individual pollen collectors. Regulatory authorities establish requirements only for visual control of raw materials or delegate responsibility to the manufacturer. The analysis of the existing regulatory documentation revealed lack of requirements for collection, storage, and processing of pollen used as the raw material for the production of allergen products. This calls for the elaboration of appropriate regulatory documents. The authors have compiled the Rules for Harvesting/Collection of Pollen, which include 6 parts. The Rules are intended for individuals directly involved in harvesting/collection of pollen, and contain requirements for pollen collectors, the process of pollen collection, documentation, storage, and transportation.

Conclusion. The authors have prepared the Rules for Harvesting/Collecting of Pollen, which include 6 parts. The Rules cover the whole process of pollen collection and all related processes. The implementation of this document will improve the process of pollen collection, thus reducing the risks associated with the use of pollen-based medicines. Further studies will assess the impact of the pollen quality on the safety of medicinal products.

Keywords: allergen-specific immunotherapy; herbal substances; safe use of medicinal products; good collection practice; adverse drug reactions; pollen; allergen extract

Abbreviations: ASI – allergen-specific immunotherapy; GM – general monograph; EU – European Union; USA – the United States of America; SP Rus. XIV ed. – State Pharmacopoeia (Russia) XIV edition; PPE – personal protective equipment.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергическими заболеваниями страдает значительная часть населения [1, 2]. По некоторым оценкам около 20–30% населения земного шара [3], в том числе пищевой аллергией на пыльцу страдает порядка от 1 до 5%, при этом необязательно могут наблюдаться проявления ринита [4].

Изучение механизма и патогенеза аллергических заболеваний привело к разработке современного метода лечения – аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) [5–7]. Принцип АСИТ заключается в том, что в организм больного вводятся возрастающие дозы экстракта аллергена на основе пыльцы, вызывающей развитие аллергического ответа [8,9]. Метод АСИТ является единственным этиотропным методом лечения аллергических заболеваний, основанный на доказательствах (evidence-based medicine) [10–13]. Однако вопросы клинической эффективности и переносимости мето-

да остаются актуальными [14–16]. Для проведения АСИТ на основе пыльцы, вызывающей аллергический ответ, производятся лекарственные препараты (ЛП) – аллергены и алергоиды в различных лекарственных формах [17]. Пыльца является лекарственным растительным сырьем (ЛРС) для получения экстрактов аллергенов, которые, в свою очередь, представляют собой активную фармацевтическую субстанцию (растительную фармацевтическую субстанцию) для производства ЛП аллергенов и алергоидов [15]. Лекарственное растительное сырье (ЛРС) характеризуется высоким разнообразием и изменчивостью состава биологически активных веществ [18–20], который зависит не только от географического произрастания, погодных условий, но и от времени, технологии сбора и заготовки [21, 22], что затрудняет его стандартизацию [23, 24].

Пыльца, как морфологическая группа, имеет ряд особенностей, которые не учитываются в

действующих нормативных правовых документах. Пыльца – хрупкий и достаточно сложный для сбора материал. Основное различие между пыльцой и другими растительными фармацевтическими субстанциями заключается в том, что большую часть пыльцевого сырья собирают в естественной среде, которая оказывает существенное влияние на качество и однородность конечного продукта [25]. На состав пыльцы влияют генетические факторы и факторы окружающей среды, например, разнообразия растений, из которых получают пыльцу, погода, уровень загрязнения воздуха и почвы во время роста растений [26, 27], что крайне затрудняет оценку профиля безопасности ЛП [28]. Проявление нежелательных явлений, а также эффективность ЛП при проведении АСИТ будет зависеть не только от вводимой дозы, но и от биохимических характеристик вводимого аллергена [29–33]. Перечень нормируемых физико-химических показателей, качественных и количественных характеристик, включая макро- и микродиагностические признаки, определяющие видовую специфичность для нормативной документации на пыльцу, был разработан на первом этапе исследования [34]

Условия заготовки и хранения пыльцы будут влиять на эффективность и безопасность лекарственных препаратов. Для предупреждения различного вида загрязнения пыльцы, в том числе пыльцой других видов растений, сбор и заготовка сырья должны определяться документами, нормирующими этот процесс. В РФ действуют следующие нормативные правовые документы в этой области: «Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза», утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее Решение № 77)¹; Решение Совета ЕАК № 15 «Об утверждении «Правил надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения» (далее Решение №15)²; Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 № 6³.

Заготовители пыльцы должны руководствоваться Решением № 15, а также «Правилами сбора пыльцы, как сырья для пищевой продукции»⁴. В Решении №

15 в Главе 3 «Персонал» указывается: «Если заготовители (сборщики) не обладают знаниями о лекарственных растениях, которые им предстоит заготавливать, следует обеспечить их инструктирование, контроль их работы и ведение соответствующей необходимой учетной документации». При этом не существует установленных критериев и требований к правилам заготовки (сбора) пыльцы. Следует учитывать также вопросы охраны окружающей среды⁵. Все вышеперечисленные обстоятельства обусловили актуальность разработки правил заготовки (сбора) лекарственного растительного сырья морфологической группы «Пыльца».

ЦЕЛЬ. Подготовка проекта Правил заготовки (сбора) растительной пыльцы для минимизации рисков при применении лекарственных препаратов на основе пыльцы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы следующие электронные ресурсы: PubMed, Medline, ScienceDirect, Web of Science, Scopus, Google Scholar, eLibrary, World Allergy Organization, Cochrane Database, Stallergenesgreer, Allergenscienceandconsulting, Pharmacopoeia, Fda.gov, fs.usda.gov, Ema.europa.eu. Запросы проводились по комбинациям ключевых слов: allergen specific immunotherapy; pollen; pollen collection; major and minor, Allergy, grass allergens; molecular diagnosis; safety; Allergen extract; Allergen standardization, аллерген специфическая иммунотерапия, пыльца, аллергенный экстракт. Поиск осуществляли за период с 1 января 2010 по 31 декабря 2021.

Материалами исследования послужили зарубежные и отечественные нормативные правовые акты. Методологической основой для создания правил были приняты: Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ XIV)⁶; Правила надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения⁷; ГОСТ 24027.0-80 «Сырье лекарственное растительное. Правила приемки и методы отбора проб»⁸; ГОСТ 24027.1-80 «Сырье лекарственное растительное. Методы определения подлинности, зараженности амбарными вредителями, измельченности и содержания примесей»⁹;

¹ Совет Евразийской экономической комиссии. Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (с изменениями на 14 июля 2021 г.).

² Правила надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 26 января 2018 г. № 15.

³ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 № 6 «О Руководстве по качеству лекарственных растительных препаратов».

⁴ Приказ Минприроды России от 28.07.2020 № 494 «Об утверждении правил заготовки пищевых лесных ресурсов и сбора лекарственных растений» (Зарегистрировано в Минюсте России 14.12.2020 № 61428).

⁵ «Лесной кодекс Российской Федерации» от 04.12.2006 № 200-ФЗ (ред. от 31.07.2020). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64299/.

⁶ Государственная Фармакопея Российской Федерации 14 изд. Том I–IV. – М., 2018. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://femb.ru/record/pharmacopoeia14>.

⁷ Правила надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 26 января 2018 г. № 15.

⁸ ГОСТ 24027.0-80 Сырье лекарственное растительное. Правила приемки и методы отбора проб. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200022938>.

⁹ ГОСТ 24027.1-80 Сырье лекарственное растительное. Методы определения подлинности, зараженности амбарными вредителями, измельченности и содержания примесей. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rags.ru/gosts/gost/14034/>.

ГОСТ 24027.2-80 «Сырье лекарственное растительное. Методы определения влажности, содержания золы, экстрактивных и дубильных веществ, эфирного масла»¹⁰; Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on allergen products: production and quality issues. European Medicines Agency. – London. 2008¹¹; European Pharmacopoeia. 10th ed. European Department for the Quality of Medicines¹²; US Food and Drug Administration. Compliance program guidance manual, chapter 45, biological drug products Inspection of biological drug products (CBER) 7345.848¹³; Code of Federal Regulations Food and Drug Administration (21680.1). Allergenic Products. V.7¹⁴.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Заготовка пыльцы, как и другого ЛРС, производится, как правило, заготовителями путем сбора с дикорастущих и культивируемых растений. Согласно ОФС.1.7.1.0001.15 «Аллергены»¹⁵, созревание пыльцы культивируемых растений необходимо обеспечивать в поллиниях – специально оборудованных помещениях с постоянными контролируемыми условиями. Такие методы получения сырья характерны для ЕС и США. Несколько крупных производителей, таких как компания Stallergenes (Франция) располагает собственными поллиниями¹⁶. Эта новая и малораспространенная стратегия, позволяющая получать однородный материал и минимизировать антропогенное воздействие [26].

Имеется несколько вариантов сбора пыльцевого сырья: ручной, вакуумный и водный. Пыльца многих видов растений может быть собрана любым из этих способов и его выбор зависит от опыта конкретного заготовителя, располагаемых ресурсов, размера мас-

сива, а также необходимого количества сырья¹⁷. У каждого метода есть свои преимущества и недостатки. В России наиболее распространенным методом является ручной сбор открытым способом, который характеризуется большой трудоемкостью и малой производительностью. Более производительным методом является водный способ. Его суть заключается в помещении частей растения, содержащих зрелые пыльники в поддоны с водой. Пыльники раскрываются, а пыльцевые зерна оседают на поверхность поддона. Главное преимущество этого метода в том, что он дает очень чистый материал. Однако, этот способ также очень трудоемок, а собранная пыльца подвергается воздействию влаги, что вызывает последующий рост микроорганизмов, в том числе и патогенных [26].

Вакуумный метод рекомендуется для сбора пыльцы растений, произрастающих сплошным покровом, как большинство сорных трав. Перед началом процесса поле тщательно осматривается на наличие других родственных и неродственных растений, которые ошибочно могут быть собраны. Сбор производят с помощью специальных устройств, которые представляют собой колбы с воздуховодами, работающие по принципу пылесоса. Главное преимущество этого метода в том, что он относительно прост в исполнении. Основным недостатком является то, что полностью очистить поле от посторонних растений невозможно и конечный продукт может иметь большое количество пыльцевых зерен других видов, которые невозможно отделить. Механическое просеивание – это самый простой и наиболее широко используемый метод очистки пыльцы, поскольку просеивание с использованием ячеек различных микронных размеров может удалить биологические загрязнители, отличные по размеру от пыльцевых зерен. Метод воздушной очистки позволяет отделить примеси, также отличающиеся и по массе. Однако, оборудование для воздушной очистки дорогое, а в процессе эксплуатации часто происходит повреждение пыльцы, что затрудняет оценку ее аллергенности [26].

Исходя из вышесказанного, в Правила рекомендуется включить три основных метода ручного сбора¹⁸. Первый метод сбора основан на использовании циклонных пылеуловителей, он является наиболее эффективным. Сбор производится в специальные мешки, после чего сырье сразу готово к обработке. Второй способ является более сложным, так как сбор проводится вместе с цветками растения. После сбора необ-

¹⁰ ГОСТ 24027.2-80 Сырье лекарственное растительное. Методы определения влажности, содержания золы, экстрактивных и дубильных веществ, эфирного масла. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rags.ru/gosts/gost/30604/>.

¹¹ Guideline on allergen products: production and quality issues. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-allergen-products-production-quality-issues_en.pdf

¹² European Pharmacopoeia. 10th ed. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.edqm.eu/en/web/edqm/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition>.

¹³ US Food and Drug Administration. Compliance program guidance manual, chapter 45, biological drug products. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/73834/download>.

¹⁴ Code of Federal Regulations Food and Drug Administration (21680.1). Allergenic Products. V. 7. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-F/part-680/section-680.1>.

¹⁵ Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. ОФС.1.7.1.0001.15 «Аллергены». – М., 2018. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-1-0001-15-allergeny>.

¹⁶ Stallergenes Greer. Allergen extracts: derived from natural sources. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.stallergenesgreer.com/manufacturing>.

¹⁷ Copes D.L., Vance N.C., Randall W.K., Jasumback A., Hallman R. Vacuum collection of Douglas-fir pollen for supplemental mass pollinations. Res. Note PNW-RN-503. Portland, OR: U.S. Department of Agriculture, Forest Service, Pacific Northwest Research Station. – 1991. – 9 p.

¹⁸ Энциклопедия пчеловодства. Сбор и хранение пыльцы. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://paseka.pp.ru/pchela-izdorove-cheloveka/614-sbor-i-xranenie-pylczy-i-pergi.html>.

ходимо просушить собранные цветки в специализированных конвекционных сушильных шкафах. Далее проводится измельчение для высвобождения пыльцы и последним этапом является просев. Плюсом такого метода является то, что на выходе получается уже просушенное сырье, готовое к хранению. Но большой минус – вероятность попадания частей измельченных цветков. Третий метод является наименее эффективным. Соцветия, не срезая с растения, помещают в полиэтиленовый пакет и интенсивно встряхивают. Такой метод больше подходит для крупных соцветий, так как он наименее травмоопасен для цветка.

К выбору метода необходимо подходить в зависимости от вида растения, с которого предполагается сбор сырья. Состав и качество пыльцы зависит от множества факторов: по этой причине до сих пор не установлены мажорные биологически активные компоненты, по которым можно было бы квалифицировать или стандартизировать пыльцу.

Согласно ОФС.1.7.1.0001.15 Аллергены¹⁹ (ГФ РФ XIV издания) нормирует общие требования, предъявляемые к качеству пыльцы: период сбора; остаточная влажность; характеристика по морфологическим признакам; примеси; содержание тяжелых металлов (определение сульфатной золы); зараженность амбарными вредителями. При этом в статье отсутствуют указания на правила сбора пыльцы.

Среди основных действующих нормативных правовых актов наибольший интерес представляют три документа: ГОСТ 24027.0-80, ГОСТ 24027.1-80, ГОСТ 24027.2-80, Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением № 77. Изучение нормативных документов показало, что в них не содержится упоминание о пыльце. Решение №15 распространяется на сельскохозяйственное производство ЛРС, включая органическое производство и заготовку дикорастущего ЛРС. Однако правила сбора не регламентируют специфику сбора и заготовки пыльцы дикорастущих и культивируемых растений. При этом требования к сырью в соответствии с Решением №77 распространяются и на ЛРС пыльца.

Таким образом, в России существуют общие требования к качеству пыльцевого материала, однако какой-либо контроль и стандартизация процесса заготовки, сушки и очистки отсутствует. В США и ЕС также отсутствуют установленные программы квалификации организаций по сбору пыльцы и/или индивидуальных сборщиков²⁰. Регуляторные органы предъявляют требования к качеству экстракта аллергена, а к исходному сырью, в основном ограничиваются визуальными требованиями, либо предлагают

это перенести на усмотрение производителя. Поэтому компании-производители аллергенных экстрактов обычно предъявляют набор собственных критериев, для организаций-поставщиков пыльцевого сырья и/или отдельных заготовителей [36]. В таблице 1 представлены показатели, по которым стандартизируются ЛП разных производителей, зарегистрированных в России [37]. Стандартизацию проводят по основному мажорному белку [38-40].

При этом состав пыльцы будет влиять как на эффективность, так и на безопасность получаемого не ее основе ЛП. На аллергенный состав пыльцы влияют: генетические, погодно-климатические, антропогенные факторы, сроки сбора, методы заготовки, обработки, хранения [35]. Например, во время дождя происходит нарушение экзина пыльцевых зерен, что влияет на аллергенность получаемой пыльцы [41]. Поэтому сбор пыльцевого сырья во время дождя также может влиять на количественный состав аллергенов. Качественный и количественный состав аллергенов в пыльце обусловлен не только специфическими погодными или почвенными условиями, но и внутренними генетическими свойствами сортов [42]. Наличие в заготовленном пыльцевом сырье других родов и видов может содержать перекрестно реагирующие аллергены. Наличие перекрестных аллергенов может увеличивать вероятность нежелательных реакций из-за изменений дозировки аллергенов в ЛП [43] или уменьшать эффективность терапии в результате несовместимости аллергенов [44]. Риск развития нежелательных реакций на иммунотерапию будет зависеть от индивидуальной модели сенсибилизации к растительным аллергенам каждого пациента [45]. В целом АСИТ рассматривается как безопасная терапия, согласно исследованиям, преобладают местные НР (64%) [45], в неклинических [46] и клинических [47] исследованиях отсутствовали системные нежелательные явления.

Надлежащее хранение пыльцы имеет решающее значение для обеспечения качества сырья и сохранения его белкового состава²¹. При заготовке, обработке, хранении и контроле качества пыльцевого сырья учитываются анатомо-диагностические признаки пыльцевых зерен.

Разработка нормативного документа, регламентирующего сбор пыльцы в качестве сырья для производства лекарственных препаратов

Нами предложен подход к разработке документа по сбору (заготовке), хранению и обработке пыльцы (далее по тексту Правила) (рисунок 1). Данные Правила предназначены для заготовки (сбора) пыльцы дикорастущих и культивируемых растений в качестве сырья для промышленного производства ЛП.

¹⁹ Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. ОФС.1.7.1.0001.15 «Аллергены». – М., 2018.

²⁰ US Food and Drug Administration. Compliance program guidance manual, chapter 45, biological drug products. Inspection of biological drug products (CBER) 7345.848. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/73834/download>.

²¹ Allergen science and consulting. Storage of Allergenic Raw Materials. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://allergenscienceandconsulting.com/allergenic-raw-materials-storage/>.

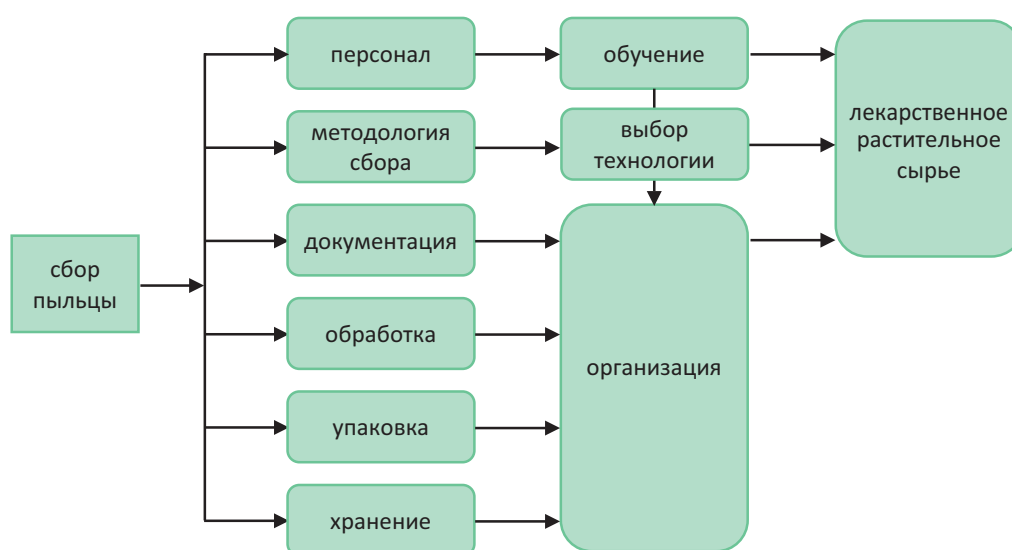


Рисунок 1 – Схема надлежащей заготовки пыльцевого сырья для производства лекарственных препаратов (Таубэ А.А., 2021)

Таблица 1 – Принципы стандартизации лекарственных препаратов для проведения АСИТ

Показатель	Аллергены («Сева-фарма», Чехия)	Сталораль, Оралэйр («стеллержен», Франция)	LAIS («Лофарма», Италия)
Структура молекул	Полимер	Полимер	Мономер (аллергоид)
стандартизация	Содержание белкового азота	Индекс реактивности (характеризует мажорный антиген)	Аллергенная единица (характеризует антигенную детерминанту)
Способ применения	Сублингвально (капли, таблетки)	Сублингвально (капли, таблетки)	Сублингвально (таблетки)

Правила предназначены для лиц, которые непосредственно осуществляют заготовку (сбор) пыльцы, а именно физических лиц и индивидуальных предпринимателей, имеющих удостоверение о прохождении обучения.

Персонал – заготовители пыльцы

1. Для допуска к сбору (заготовке) необходимо проверить Заготовителя на наличие инфекционных заболеваний, при их обнаружении Заготовитель должен быть отстранен;

2. Заготовитель должен соответствовать всем требованиям, изложенным в «Правилах надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения»;

3. Заготовитель до начала заготовки должен быть должен быть проинформирован об обращении с редкими и охраняемыми видами ЛРС и принципами рационального природопользования в соответствии с Лесным кодексом Российской Федерации²²;

4. Заготовитель должен обладать знаниями о дикорастущих и культивируемых растениях, пыльцу которых планируется заготавливать;

5. Пыльца является высокоаллергенным продук-

том, в связи с чем необходимо защитить Заготовителя от ее неблагоприятного воздействия;

6. Заготовителям должны быть обеспечены надлежащие санитарно-гигиенические условия труда, своевременно выдаваться рабочая форма и соответствующие средства индивидуальной защиты (СИЗ).

Технические требования к сбору (заготовке) пыльцы

На следующем этапе составлен раздел технических требований к методам сбора пыльцы.

В рамках исследования был подробно изучен процесс заготовки и сбора пыльцы и выделены следующие требования:

1. Для минимизации содержания тяжелых металлов и других экотоксикантов запрещается проводить заготовку вблизи различных дорог и промышленных предприятий;

2. Растение, с которого ведется заготовка пыльцы, не должно быть повреждено микрофлорой и насекомыми, необходимо выбирать здоровые растения;

3. Временной период заготовки должен приходиться на период цветения растения. Этот период может отличаться в зависимости от вида растения и места произрастания. Например, цветение березы приходится на конец апреля – конец мая, но цвете-

²² «Лесной кодекс Российской Федерации» от 04.12.2006 № 200-ФЗ (ред. от 31.07.2020). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64299.

ние злаковых начинается значительно позже – с конца мая до конца июля;

4. Сбор нельзя проводить во время или после дождя и в утренние часы при наличии росы. Растения (деревья) во время сбора не должны быть сырыми или влажными. При повышенной влажности увеличивается риск появления плесени и бактерий, которые способствуют разрушению аллергена в пыльце. Время сбора должно приходиться на обед или вечер. Более конкретное время сбора пыльцы зависит от рода, вида растения с которого собирается пыльца. На время сбора также может влиять местность, в которой планируется сбор;

5. Сбор пыльцы следует проводить таким образом, чтобы минимизировать число механических включений (например, из почвы);

6. Необходимо избегать контакта сырья с другими видами пыльцы, во избежание перекрестной контаминации;

7. Сбор пыльцы возможен ручным и вакуумным способами. Применение каждого из методов должно быть обосновано применительно к каждому виду растения. Необходимо правильно проводить сбор пыльцы, что поможет повысить эффективность работы и избежать загрязнения сырья.

8. Материалы, из которых произведено оборудование, должны быть высокого качества, исключаящего контаминацию. Те участки оборудования, которые непосредственно контактируют с сырьем, необходимо тщательно очищать во избежание попадания пыльцы, собранной с помощью данного оборудования ранее, а также остатков моющих средств;

9. При сборе сырье должно быть защищено от воздействия веществ, используемых для работы оборудования, таких как смазочные материалы и топливо.

10. Для получения пыльцы надлежащего качества важно соблюдать время ее обработки. Заготовитель должен передать собранное сырье заказчику в течение 2–3 часов после сбора. Если же он не успевает этого сделать, необходимо просушить сырье. Сушка проводится в конвекционных сушильных шкафах при температуре 35–40°C [48]. Предварительно пыльцу тонким слоем помещают на пергаментную бумагу. Эта процедура необходима для предотвращения заплесневения сырья при хранении. После сушки из пыльцы удаляются части растений, споры грибов, фрагменты насекомых. Два основных метода очистки – механическое просеивание и воздушная очистка;

11. Хранение пыльцы до ее сдачи производителю в соответствии с «Правилами надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения»;

12. Сопроводительная документация оформляется в соответствии с «Правилами надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения»;

13. Запрещен сбор и заготовка исчезающих ви-

дов растений (КоАП РФ от 30.12.2001 № 195-ФЗ, статья 85²³);

14. Повторная заготовка сырья лекарственных растений в одной местности производится в соответствии с Приказом Минприроды России от 28.07.2020 № 494²⁴. Пыльца является надземным органом растения, поэтому для однолетних растений период сбора составляет один раз в 2 года, для многолетних – один раз в 4–6 лет. Эти условия являются обязательными для предотвращения исчезновения видов лекарственных растений;

15. Метод сбора и заготовки пыльцы разрабатывается для каждого вида индивидуально;

16. Характеристики органолептических показателей должны разрабатываться отдельно по каждому виду ЛРС специалистами в этой области. Однако можно сразу выделить визуальные показатели обязательные для заготовки всех видов ЛРС: наличие заметных примесей, таких как почва, части растений; пораженность пыльцы патогенными микроорганизмами, плесенью, личинками и др. Такие явления могут возникнуть при сборе пыльцы с нездоровых растений и при нарушении правил хранения сырья [49].

Документация

Далее был разработан раздел документации как часть надлежащей практики. Все действия, проводимые с сырьем, необходимо документировать. Для достижения данной задачи была разработана форма «Сбор пыльцы», которая приводится в приложении к Правилам.

Форма по сбору пыльцы была составлена на основании формы для заготовки растительного сырья, приведенная в «Правилах надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения». При заполнении формы необходимо указать:

1. Латинское название растения (род, вид, подви́д, сорт), с которого собиралась пыльца;
2. Русское название растения;
3. Место сбора (район / регион / страна / при возможности координаты);
4. Дату и время сбора, чтобы убедиться в верности выбора времени сбора;
5. Данные сборщика, а именно Фамилия Имя Отчество;
6. Место нахождения сборщика. Для юридических лиц – адрес компании, для физических лиц, зарегистрированных в качестве индивидуального предпринимателя – адрес проживания, для возможности связаться с поставщиком в случае необходимости;
7. Условия сбора (погода), так как в дождливую погоду запрещен сбор сырья;

²³ Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 № 195-ФЗ (ред. от 20.04.2021).

²⁴ Приказ Минприроды России от 28.07.2020 № 494 «Об утверждении правил заготовки пищевых лесных ресурсов и сбора лекарственных растений» (Зарегистрировано в Минюсте России 14.12.2020 № 61428).

8. Растения, произрастающие рядом, чтобы знать примеси какой пыльцы могут быть в составе сырья;
9. Насекомые, на растениях, произрастающих рядом, для проведения анализа на дальнейшие заражения сырья;
10. Для того чтобы знать какие могут посторонние примеси, какие анализы на чистоту в дальнейшем проводить необходимо знать метод сбора;
11. Количество собранной пыльцы;
12. Дополнительная информация, в которой можно указать условия произрастания, если они известны, применяемые удобрения;
13. Проводилась ли сушка сырья после сбора, если да, то в каком оборудовании и при каких условиях;
14. Обстоятельства, которые могут повлиять на качество.

Для передачи сырья от заготовителя к заказчику между ними обязательно должен быть заключен гражданский договор, в соответствии с которым Заготовитель сырья должен предоставить документы, подтверждающие надлежащий сбор пыльцы.

Хранение и транспортировка

Хранение пыльцы должно проводиться в строго определенных условиях. Требования для хранения и транспортировка описаны и в ГФ РФ XIV издания и в «Правилах надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения» Возможны индивидуальные условия хранения для пыльцы отдельных видов растений.

Основными требованиями являются:

1. Хранение пыльцы и упаковочных материалов в сухих, хорошо проветриваемых помещениях, защищенных от грызунов, птиц и насекомых местах;
2. Необходимо упаковать пыльцу в чистые, сухие, плотные пакеты;
3. Каждое тарное место должно быть промаркировано в соответствии с Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 76²⁵. Необходимо указать:

- наименования сырья;
- названия поставщика/заготовителя;
- номера партии/серии;
- годы и месяцы сбора/заготовки;
- даты поступления;
- срока хранения.

4. Различные виды сырья должны храниться в плотных упаковках для предотвращения контаминации;

5. Упакованное сырье должно храниться на поддонах во избежание отсыревания;

6. Растительное лекарственное сырье в виде пыльцы должно храниться и транспортироваться в замороженном виде (при относительной влажности $3 \pm 0,5\%$);

7. Замороженное ЛРС хранится при температуре ниже -18°C и для длительного хранения ниже -20°C .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа были составлены «Правила заготовки (сбора) пыльцы», в которых выделены 6 разделов. Составленные Правила полностью регламентируют процесс сбора пыльцы и все сопутствующие ему процессы. Введение данного документа в качестве самостоятельного раздела в «Правила надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения» позволит проводить сбор пыльцы дикорастущих и культивируемых растений и получать сырье высокого качества (с минимальным содержанием примесей, тяжелых металлов, без следов поражения патогенными микроорганизмами, плесенью и прочим), при этом не нанося вред популяции растений.

Наличие в правовом поле нормативного документа, регламентирующего процесс заготовки, хранения и обработки пыльцы как лекарственного растительного сырья, даст возможность повысить качество сбора пыльцы, тем самым уменьшить риски применения субстанций растительного происхождения. Дальнейшие исследования целесообразно направить на поиск взаимосвязи между качеством пыльцы и возникновением нежелательных реакций.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ВКЛАД АВТОРОВ

А.А. Таубэ – постановка задачи, выбор методов исследования, написание текста, анализ и интерпретация полученных результатов, непосредственное участие в проведенных исследованиях, ответственность за все аспекты работы; Т.А. Буянова – анализ научной и методической литературы, ответственность за все аспекты выполнения работы, связанные с достоверностью данных; Е.И. Саканян – редактирование и доработка текста рукописи, финальное утверждение рукописи, ответственность за все аспекты работы.

²⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 76 «Об утверждении Требований к маркировке лекарственных средств для медицинского применения и ветеринарных лекарственных средств».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bastl K., Bastl M., Bergmann K.C., Berger M., Berger U. Translating the Burden of Pollen Allergy Into Numbers Using Electronically Generated Symptom Data From the Patient's Hayfever Diary in Austria and Germany: 10-Year Observational Study // *J. Med. Internet. Res.* – 2020. – Vol. 22, No.2. – Art. No.16767. DOI: 10.2196/16767.
2. Kiguchi T., Yamamoto-Hanada K., Saito-Abe M., Sato M., Irahara M., Ogita H., Miyagi Y., Inuzuka Y., Toyokuni K., Nishimura K., Ishikawa F., Miyaji Y., Kabashima S., Fukuie T., Narita M., Ohya Y. Pollen-food allergy syndrome and component sensitization in adolescents: A Japanese population-based study // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, No.4. – Art. No.0249649. DOI: 10.1371/journal.pone.0249649.
3. Ta V., Scott D.R., Chin W.K., Wineinger N.E., Kelso J.M., White A.A. Differential skin test reactivity to pollens in pollen food allergy syndrome versus allergic rhinitis // *Allergy. Asthma. Proc.* – 2015. – Vol. 36, No.5. – P. 379–385. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3862.
4. Poncet P., Sénéchal H., Charpin D. Expert Update on pollen-food allergy syndrome // *Rev. Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 16, No.6. – P. 561–578. DOI: 10.1080/1744666X.2020.1774366.
5. Yagami A., Ebisawa M. New findings, pathophysiology, and antigen analysis in pollen-food allergy syndrome // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 19, No.3. – P. 218–223. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000533.
6. Петрова С.Ю., Бержец В.М., Петрова Н.С., Хрулёва В.А., Емельянов О.Ю., Хлгатын С.В. Коренева Е.А. Перспективы развития лечебных форм аллергенов. От абстрактных проблем к конкретным решениям. // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* – 2018. – №1. – С. 40–47. DOI: 10.14427/jipai.2018.1.40.
7. Fortescue R., Kew K. M., Tsun Leung M.S. Sublingual immunotherapy for asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2020. – Vol. 9, No.9. – CD011293. DOI: 10.1002/14651858.CD011293.pub3.
8. Asero R., Gianni Mistrello G., Amato S. Detection of pan-allergens in commercial pollen extracts for allergen immunotherapy // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* – 2016. – Vol. 117, No.2. – P. 180–185. DOI: 10.1016/j.anai.2016.05.010.
9. Kleine-Tebbe J., Matricardi P.M., G Hamilton R.G. Allergy Work-Up Including Component-Resolved Diagnosis: How to Make Allergen-Specific Immunotherapy More Specific // *Immunol. Allergy. Clin. North. Am.* – 2016. – Vol. 36, No.1. – P. 191–203. DOI: 10.1016/j.iacl.2015.08.012.
10. El-Qutob D., Letrán A., Matheu V., Fernandez-Caldas E. Cancer: Still a contraindication for allergen immunotherapy? Specific immunotherapy and cancer // *World Allergy Organization Journal.* – 2021. – Vol. 14, No.10. – Art. ID: 100597. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100597.
11. Calderón M.A., Bacharier L.B. Controversies in Allergy: A Pro/Con Review of Sublingual Allergen Immunotherapy and Allergic Asthma // *J. Allergy. Clin. Immunol. Pract.* – 2021. – Vol. 9, No.5. – P. 1818–1825. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.029.
12. Mailhol C., Didier A. Allergen-specific immunotherapy in the treatment of pollen allergy // *Rev. Mal. Respir.* – 2013. – Vol. 30, No.2. – P. 142–151. DOI: 10.1016/j.rmr.2012.07.005.
13. Cox L. Sublingual immunotherapy for aeroallergens: Status in the United States // *Allergy Asthma Proc.* – 2014. – Vol. 35, No.1. – P. 34–42. DOI: 10.2500/aap.2014.35.3708.
14. Kinaciyan T., Nagl B., Faustmann S., Frommlet F., Kopp S., Wolkersdorfer M., Wöhrl S., Bastl K., Huber H., Berger U., Bohle B. Efficacy and safety of 4 months of sublingual immunotherapy with recombinant Mal d 1 and Bet v 1 in patients with birch pollen – related apple allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 141, No.3. – P. 1002–1008. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.036.
15. Asero R., Mistrello G., Amato S. Detection of pan-allergens in commercial pollen extracts for allergen immunotherapy // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2016. – Vol. 117, No.2. – P. 180–185. DOI: 10.1016/j.anai.2016.05.010.
16. Rodríguez Del Río P., Díaz-Perales A., Sánchez-García S., Escudero C., Ibáñez M.D., Méndez-Brea P., Barber D. Profilin, a Change in the Paradigm // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 28, No.1. – P. 1–12. DOI: 10.18176/jiaci.0193.
17. Codina R., Lockey R.F. Pollen used to produce allergen extracts // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – Vol. 118, No.2. – P. 148–153. DOI: 10.1016/j.anai.2016.02.005.
18. Wang L., Zhang X., Hu J. Proteomic analysis and identification of possible allergenic proteins in mature pollen of *populus tomentosa* // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, No.1. – Art. No. 250. DOI: 10.3390/ijms19010250.
19. Brier S., Le Mignon M., Jain K., Lebrun C., Peurois F., Kellenberger C., Borda-Le Floch V., Mascarell L., Nony E., Moingeon P. Characterization of epitope specificities of reference antibodies used for the quantification of the birch pollen allergen Bet v 1. // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73, No.5. – P. 1032–1040. DOI: 10.1111/all.13364.
20. Costa J., Bavaro S.L., Benedé S., Diaz-Perales A., Bueno-Diaz C., Gelencser E., Klueber J., Larré C., Lozano-Ojalvo D., Lupi R., Mafra I., Mazzucchelli G., Molina E., Monaci L., Martín-Pedraza L., Piras C., Rodrigues P.M., Roncada P., Schrama D., Cirkovic-Velickovic T., Verhoeckx K., Villa C., Kuehn A., Hoffmann-Sommergruber K., Holzhauser T. Are Physicochemical Properties Shaping the Allergenic Potency of Plant Allergens? // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2022. – Vol. 62, No.1. – P. 37–63. DOI: 10.1007/s12016-020-08810-9.
21. Kailaivasan T., Davies J.M. The molecular allergology of subtropical grass pollen // *Mol. Immunol.* – 2018. – Vol. 100. – P. 126–135. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.03.012.
22. Klimek L., Brehler R., Hamelmann E., Kopp M., Ring J., Treudler R., Jakob T., Worm M., Pfaar O. Development of subcutaneous allergen immunotherapy (part 2): preventive aspects and innovations // *Allergo J. Int.* – 2019. – Vol. 28. – P. 107–119. DOI: 10.1007/s40629-019-0097-z.
23. Zimmer J., Bridgewater J., Ferreira F., van Ree R., Rabin R.L., Vieths S. The History, Present and Future of Allergen Standardization in the United States and Europe // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – Art ID: 725831. DOI: 10.3389/fimmu.2021.725831.
24. Nelson H.S. Allergy immunotherapy: Future directions for the 2020s // *Allergy Asthma Proc.* – 2020. – Vol. 41, No.5. – P. 314–325. DOI: 10.2500/aap.2020.41.200041.
25. Игнатов А.А., Раменская Г.В., Смирнов В.В. Современные тенденции в стандартизации препаратов аллергенов // *Фармакокинетика и фармакодинамика.* – 2015. – №1. – С.16–20.
26. Codina R., Crenshaw R. C., Lockey R. F. Considerations About Pollen Used for the Production of Allergen Extracts // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2015. – Vol. 3, No.5. – P. 676–682. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.04.003.
27. D'Amato G., Cecchi L., Bonini S., Nunes C., Annesi-Maesano I., Behrendt H., Liccardi G., Popov T., van Cauwenberge P. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62, No.9. – P. 976–990. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01393.x.
28. Larsen J.M., Bang-Berthelsen C.H., Qvortrup K., Sancho

- A.I., Hansen A.H., Andersen K.I.H., Thacker S.S.N., Eiwegger T., Upton J., Bøgh K.L. Production of allergen-specific immunotherapeutic agents for the treatment of food allergy // *Crit. Rev. Biotechnol.* – 2020. – Vol. 40, No. 6. – P. 881–894. DOI: 10.1080/07388551.2020.1772194.
29. Rossi R.E., Monasterolo G., Coco G., Operti D. Possible relationship between systemic side effects and sensitization to rPar j 2 in allergic patients submitted to an ultra-rush (20 min) sublingual immunotherapy and selected by component resolved diagnosis // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2005. – Vol. 138, No. 2. – P. 105–110. DOI: 10.1159/000088431.
 30. Петрова С.Ю., Хлгатын С.В., Бержец В.М., Васильева А.В. Аллергенсодержащие вакцины для специфической иммунотерапии // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 2021. – Т. 98, №1. – С. 104–112. DOI: 10.36233/0372-9311-11.
 31. Starchenka S., Heath M.D., Lineberry A., Higenbottam T., Skinner M.A. Transcriptome analysis and safety profile of the early-phase clinical response to an adjuvanted grass allergoid immunotherapy // *World Allergy Org. J.* – 2019. – Vol. 12, No. 11. – Art. ID: 100087. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100087.
 32. Cudowska B., Kapingidza A.B., Pawłowicz M., Pampuch A., Hyduke N., Pote S., Schlachter C.R., Lebensztejn D.M., Chruszcz M., Kowal K. Production and Use of Recombinant Profilins Amb a 8, Art v 4, Bet v 2, and Phl p 12 for Allergenic Sensitization Studies // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25, No. 2. – Art. No. 369. DOI: 10.3390/molecules25020369.
 33. O'Malley A., Kapingidza A.B., Hyduke N., Dolamore C., Kowal K., Chruszcz M. Crystal structure of timothy grass allergen Phl p 12.0101 reveals an unusual profilin dimer // *Acta Biochim. Pol.* – 2021. – Vol. 68, No. 1. – P. 15–22. DOI: 10.18388/abp.2020_5587.
 34. Taube A.A., Gilyok M.T., Sakanyan E.I. Methodological Approaches to Improving the Quality of Medicinal Plant Raw Materials of the Pollen Morphology Group // *Pharm. Chem. J.* – 2022. – Vol. 55, No. 12. – P. 1407–1411. DOI: 10.1007/s11094-022-02589-z.
 35. Park J.W., Jeong K. Y. Allergen standardization // *Allergy Asthma Respir. Dis.* – 2018. – Vol. 6, No. 4. – P. 191–196. DOI: 10.4168/aard.2018.6.4.191.
 36. Солдатов А.А., Медуницын Н.В., Авдеева Ж.И., Бондарев В.П., Миронов А.Н. Препараты лечебных аллергенов: проблемы и пути повышения качества, безопасности и эффективности // *Ведомости НЦЭСМП.* – 2013. – № 4. – С. 31–37.
 37. Федоров А.С., Литвинова Л.С., Бут-Гусаим В.И., Литвиненко С.Н. Аллерген-специфическая иммунотерапия: терапевтические вакцины для аллергических заболеваний // *Медицинская иммунология.* – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 407–422.
 38. Yang Y.Sh., Xu Z.Q., Zhu W., Zhu D.X., Jiao Y.X., Zhang L.Sh., Hou Y.B., Wei J.F., Sun J.L. Molecular and immunochemical characterization of profilin as major allergen from *Platanus acerifolia* pollen // *Int. Immunopharmacology.* – 2022. – Vol. 106. – Art. No. 108601. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108601.
 39. Caraballo L., Valenta R., Acevedo N., Zakzuk J. Are the Terms Major and Minor Allergens Useful for Precision Allergy? // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. ID: 651500. DOI: 10.3389/fimmu.2021.651500.
 40. Landa-Pineda C.M., Arroyo-Becerra A., Rosas-Alvarado A., Terán L.M., García-Cruz M.L., Marchat L.A., Reyes-López C.A. Major allergen from *Amaranthus palmeri* pollen is a profilin: Isolation, partial characterisation and IgE recognition // *Allergol. Immunopathol (Madr).* – 2006. – Vol. 44, No. 2. – P. 160–166. DOI: 10.1016/j.aller.2015.05.002.
 41. D'Amato G. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75, No. 9. – P. 2219–2228. DOI: 10.1111/all.14476.
 42. Fernández-Caldas E., Carnés J., Iraola V., Casanovas M. Comparison of the allergenicity and Olea 1 content of 6 varieties of *Olea europaea* pollen collected during 5 consecutive years // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2007. – Vol. 98, No. 5. – P. 464–470. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60761-2.
 43. Weber R.W. Cross-reactivity of plant and animal allergens // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2001. – Vol. 21, No. 2–3. – P. 153–202. DOI: 10.1385/CRIAI:21:2:3:153.
 44. Daigle B.J., Rekkerth D. J Practical recommendations for mixing allergy immunotherapy extracts // *Allergy Rhinol. (Providence).* – 2015. – Vol. 6, No. 1. – P. 1–7. DOI: 10.2500/ar.2015.6.0111.
 45. Sastre J., Rodríguez F., Campo P., Laffond E., Marín A., Alonso M.D. Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70, No. 5. – P. 598–600. DOI: 10.1111/all.12575.
 46. Mitobe Y., Yokomoto Y., Ohashi-Doi K. Safety evaluation of standardized allergen extract of Japanese cedar pollen for sublingual immunotherapy // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 71, No. 3. – P. 529–540. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.02.009.
 47. Canonica G.W., Cox L., Pawankar R., Baena-Cagnani C.E., Blaiss M., Bonini S., Bousquet J., Calderón M., Compalati E., Durham S.R., van Wijk, R.G., Larenas-Linnemann D., Nelson H., Passalacqua G., Pfaar O., Rosário N., Ryan D., Rosenwasser L., Schmid-Grendelmeier P., Senna G., Valovirta E., Van Bever H., Vichyanond P., Wahn U., Yusuf O. Sublingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2013 // *World Allergy Organ. J.* – 2014. – Vol. 7, No. 6. – P. 4–52. DOI: 10.1186/1939-4551-7-6.
 48. Боков Д.О., Боков В.В., Смирнов Н.Б., Демина Н.Б. Производство и стандартизация пыльцевых аллергенных экстрактов // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2014. – Т. 4, № 9. – С. 68–83.
 49. Kostić A.Z., Milinčić D.D., Petrović T.S., Krnjaja V.S., Stanojević S.P., Barać M.B., Tešić Z.L., Pešić M.B. Mycotoxins and Mycotoxin Producing Fungi in Pollen: Review // *Toxins (Basel).* – 2019. – Vol. 24, No. 11(2). – Art. No. 64. DOI: 10.3390/toxins11020064.

АВТОРЫ

Таубэ Александра Альбертовна – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник Центра планирования и координации научно-исследовательских работ ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5594-4859. E-mail: Aleksandra.taube@pharminnotech.com

Буянова Татьяна Анатольевна – магистрант ка-

федры экономики и управления ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7033-424X. E-mail: buyanovatanya1@gmail.com

Саканян Елена Ивановна – доктор фармацевтических наук, директор по науке АО «НПО «Микроген». ORCID ID: 0000-0001-8536-4804. E-mail: sakanjan@mail.ru

УДК 615.038



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАНРЕОТИДА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ АКРОМЕГАЛИИ В УСЛОВИЯХ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

И.С. Крысанов^{1,2,3}, Е.В. Макарова^{3,4}, В.Ю. Ермакова^{2,5}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств»
125080, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

² ООО «Институт клинично-экономической экспертизы и фармакоэкономики»

141008, Россия, Московская область, г. Мытищи, Новомытищинский проспект, д. 21/6

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
127473, Россия, г. Москва, Делегатская ул., 20/1

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья» Российской академии медицинских наук
105064, Россия, г. Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)
119435, Россия, г. Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр. 4

E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Получена 05.02.2022

После рецензирования 07.04.2022

Принята к печати 25.04.2022

Цель. Проведение комплексной фармакоэкономической оценки применения препарата ланреотид гель для подкожного введения пролонгированного действия по сравнению с альтернативными препаратами для терапии акромегалии.

Материалы и методы. На основании данных литературы была построена модель лечения с горизонтом 1 год, проведен фармакоэкономический анализ затраты-эффективность (CEA) и анализ чувствительности к изменениям параметров модели. Прямые медицинские затраты были рассчитаны на годовой курс терапии. Данные о стоимости лекарственных препаратов были взяты из реестра предельных цен Государственного реестра лекарственных средств.

Результаты. По данным единого Российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области, достижение ремиссии у пациентов с акромегалией при использовании ланреотид, гель для подкожного введения пролонгированного действия в сравнении с октреотидом пролонгированного действия составляет 51% против 24%. Общие затраты на фармакотерапию в течение первого года при использовании октреотида были ниже, чем при использовании ланреотида (225496,07 руб. против 574451,84 руб.). По результатам анализа «затраты-эффективность» на один достигнутый случай ремиссии было выявлено преимущество применения ланреотида перед октреотидом пролонгированного действия (1251870,56 руб. против 1431005,31 руб.). Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость модели к увеличению цены на ланреотид (до +18%), уменьшению цены на октреотид (до -22%), увеличению цены на трансфеноидальную аденомэктомию (до +59%) и снижению частоты ремиссий на ланреотид (до -12%).

Заключение. Несмотря на то, что анализ затрат на лекарственные препараты показал меньшие общие затраты на годовой курс терапии октреотидом пролонгированного действия в сравнении с ланреотидом, при расчёте коэффициента «затраты-эффективность» на один достигнутый случай ремиссии было выявлено преимущество применения ланреотида перед октреотидом пролонгированного действия.

Ключевые слова: акромегалия; ланреотид; октреотид; анализ затраты-эффективность; затраты на лечение

Список сокращений: ЛП – лекарственный препарат; АСС – аналоги соматостатина; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; КЖ – качество жизни; СТГ – соматотропный гормон; НДС – налог на добавленную стоимость; ТН – торговая наценка; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; КИ – клиническое исследование; ВМП – высокотехнологическая медицинская помощь; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; НЯ – нежелательные явления; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Для цитирования: И.С. Крысанов, Е.В. Макарова, В.Ю. Ермакова. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения ланреотида пролонгированного действия для терапии акромегалии в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):164-173. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-164-173

© И.С. Крысанов, Е.В. Макарова, В.Ю. Ермакова, 2022

For citation: I.S. Krysanov, E.V. Makarova, V.Yu. Ermakova. Comparative pharmacoeconomic analysis of long-acting lanreotide used in acromegaly therapy within conditions of the Russian Federation health care system. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2):164-173. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-164-173

COMPARATIVE PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF LONG-ACTING LANREOTIDE USED IN ACROMEGALY THERAPY WITHIN CONDITIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION HEALTH CARE SYSTEM

I.S. Krysanov^{1,2,3}, E.V. Makarova^{3,4}, V.Yu. Ermakova^{2,5}

¹ Moscow State University of Food Production

11, Volokolamsk Hwy., Moscow, Russia, 125080

² LLC "Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics"

Bld. 6, 21, Novomytishchinsky Ave., Mytishchi, Moscow region, Russia, 141008

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473

⁴ National Scientific Research Institute of Public Health,

Bld. 1, 12, Vorontsovo Pole Str., Moscow, Russia, 105064

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University

Bld. 4, 2, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, Russia, 119435

E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Received 05 Feb 2022

After peer review 07 Apr 2022

Accepted 25 Apr 2022

The aim of this study is to conduct a comprehensive pharmacoeconomic evaluation of the use of long-acting subcutaneous lanreotide gel compared to alternative drugs, for the treatment of acromegaly.

Materials and methods. Based on the literature data, a treatment model with a 1-year outlook was developed, a cost-effectiveness analysis (CEA) in pharmacoeconomics and a sensitivity analysis of changes in the model parameters were carried out. Direct medical costs for the annual therapy course were calculated. The data on the medicines costs were taken from the register of marginal prices of the State Register of Medicines.

Results. According to the unified Russian registry of the pituitary-hypothalamic tumors area, the achievement of remission in the acromegaly patients using lanreotide, a long-acting gel for a subcutaneous administration, compared to the long-acting octreotide, is 51% vs 24%. During the first year of treatment with octreotide, the total pharmacotherapy costs were lower than with lanreotide (RUB 225,496.07 vs RUB 574,451.84). According to the results of the cost-effectiveness analysis for one achieved case of remission, the advantage of using lanreotide over long-acting octreotide was revealed (RUB 1,251,870.56 versus RUB 1,431,005.31). The sensitivity analysis demonstrated the model's stability to increases in the lanreotide price (up to +18%), decreases in the octreotide prices (up to -22%), increases in the transsphenoidal adenectomy prices (up to +59%), and decreased lanreotide remission rates (up to -12%).

Conclusion. Although the treatment costs analysis showed lower total per year costs of the treatment with long-acting octreotide compared to lanreotide, the calculation of the cost-effectiveness ratio per remission showed that lanreotide had been superior to long-acting octreotide.

Keywords: acromegaly; lanreotide; octreotide; cost-effectiveness analysis; treatment costs

Abbreviations: MP – medicinal product; SSAs, somatostatin analogues; IGF-1 – insulin-like growth factor-1; QOL – quality of life; STH – somatotrophic hormone; VAT – value added tax; TM – trade margin; RCT – randomized clinical trial; CT – clinical trial; HTMC – high-tech medical care; AEs – adverse effects; RR – relative risk; CI – confidence interval.

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) у лиц с завершённым физиологическим ростом [1]. В связи с развитием многообразных осложнений, заболевание сопровождается прогрессирующей инвалидизацией, сокращением продолжительности жизни, повышенным риском смертности [2].

Аналоги соматостатина (АСС) являются наиболее распространённым фармакологическим вариантом лечения акромегалии. Согласно действующим кли-

ническим рекомендациям [1], основное показание к назначению АСС – дополнительная терапия при сохранении активности заболевания в исходе хирургического вмешательства [3, 4]. Также АСС используют как первую линию терапии при аденомах маленького размера. Наиболее распространёнными препаратами этой группы являются октреотид и ланреотид [4].

Проблема резистентности к терапии у пациентов с акромегалией широко распространена в клинической практике [5]. На сегодняшний день около 50% пациентов с акромегалией при использовании

стандартной дозы АСС не достигают биохимической ремиссии [3]. Одним из возможных путей преодоления резистентности является увеличение дозы или уменьшение межинъекционных интервалов.

Также российскими и международными экспертами для повышения эффективности терапии рекомендуется внутригрупповая замена октреотида на ланреотид [5]. В группе АСС октреотид относится к более старым препаратам, тогда как ланреотид – более современный. Ряд исследований отмечают его лучшую переносимость, больший процент успешных инъекций и, как следствие, достижение лучшего контроля акромегалии [4].

Ланреотид – аналог природного соматостатина, способный подавлять секрецию СТГ за счет выраженной тропности к соматостатиновым рецепторам человека SSTR [6,7]. Он существует в обычной форме (Соматулин®, инъекции 1 раз в 14 дней, на данный момент практически не используется) и более удобной пролонгированной форме (Соматулин® Аутогель®, инъекции 1 раз в 28 дней) [7].

Стоит отметить значительную цену препаратов АСС и ланреотида в частности. В исследовании, опубликованном Lesén E. и соавт., ежегодная стоимость терапии АСС в Швеции в 2013 г. оценивалась в 13500 евро [8]. В статье Orlewska E. и соавт., ежегодная средняя стоимость терапии ланреотидом (Аутогель, 120 мг) в Польше составила 12187 евро [9]. В анализе Biermasz N.L. и соавт., стоимость терапии АСС в Нидерландах была представлена в размере 16500 евро за октреотид (Сандостатин® ЛАР, средняя доза 24 мг/4 недели) и 23000 евро за Аутогель ланреотида [10].

Подобных исследований не проводилось в условиях Российской Федерации, что подчеркивает важность комплексной оценки разных вариантов терапии акромегалии для грамотного и обоснованного распределения бюджета здравоохранения.

ЦЕЛЬ. Проведение комплексной фармакоэкономической оценки применения ЛП ланреотид, гель для подкожного введения пролонгированного действия по сравнению с альтернативными препаратами для терапии акромегалии.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Проведение сравнительного обзора клинической эффективности и безопасности применения ланреотида, гель для подкожного введения пролонгированного действия, для терапии акромегалии по сравнению с октреотидом пролонгированного действия;

2. Расчёт прямых затрат на проведение терапии акромегалии препаратом ланреотид и октреотидом в рамках российской системы здравоохранения, а также на оперативное лечение (трансфеноидаль-

ную аденомэктомию) в случае не достижения ремиссии;

3. Построение фармакоэкономической модели для оценки связи между назначением ланреотида и затратами на терапию акромегалии с использованием математического моделирования;

4. Анализ чувствительности выбранной модели к изменению исходных параметров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью анализа эффективности и безопасности был проведен поиск информации о рандомизированных клинических исследованиях по следующим электронным ресурсам: Cochrane Library; Medline; eLIBRARY.

Поиск был выполнен 28 сентября 2021 г, включались публикации со сроком давности – 10 лет по следующим ключевым словам: «lanreotide» OR «octreotide» AND «clinical effectiveness» OR «clinicaloutcomes» AND «acromegaly»; «ланреотид» ИЛИ «октреотид» И «клиническая эффективность» ИЛИ «исходы заболевания» и «акромегалия».

По первоначальному поисковому запросу в базе данных Medline было найдено 902 публикаций; в базе данных Cochrane Library – 0; eLIBRARY – 12. Дальнейший отбор проводился согласно критериям PRISMA (Рис. 1). При обзоре литературы были отобраны следующие публикации:

- 1) Обзор Qiao N. и соавт., 2020 [11]; 2) Обзор и мета-анализ Leonart L.P. и соавт., 2018 [12]; 3) Обзор Abu Dabrh A.M. и соавт., 2014) [13]; 4) Обзор Marko N.F. и соавт., 2012 [14]; 5) РКИ Bernabeu I. и соавт., 2020 [15]; 6) РКИ Guistina A. и соавт., 2017 [6]; 7) РКИ Annamalai A.K. и соавт., 2013 [16]; 8) РКИ Gariani K. и соавт., 2013 [17]; 9) РКИ Li Q.Z. и соавт., 2012 [18]; 10) РКИ Carmichael J.D. и соавт., 2012 [19]; 11) РКИ Tutuncu Y. и соавт., 2012 [20]; 12) РКИ Salvatori R. и соавт., 2017 [21]; 13) РКИ LANTERN, An Z и соавт., 2017 [22]; 14) РКИ PRIMARYS, Caron P.J. и соавт., 2016 [23]; 15) Данные Московского регистра, Анциферов М.Б. и соавт., 2020 [24]; 16) Данные единого Российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы, Белая Ж.Е. соавт., 2020 [2].

В качестве исследуемого лекарственного средства (ЛС) был выбран оригинальный препарат соматулина – Соматулин® Аутогель® (Ipsen Pharma, Франция) гель для подкожного (д/п/к) введения пролонгированного действия в дозах 60 мг, 90 мг и 120 мг.

Для сравнительного анализа были отобраны препараты октреотида, наиболее часто используемые у пациентов с акромегалией в клинической практике: Сандостатин-ЛАР® оригинальный препарат (Novartis, Швейцария), воспроизведенные препараты Октреотид-депо® (Фармсинтез, Россия) и Октреотид-лонг® (Натива, Россия) в дозах 10 мг, 20 мг и 30 мг.



Рисунок 1 – Схема отбора исследований

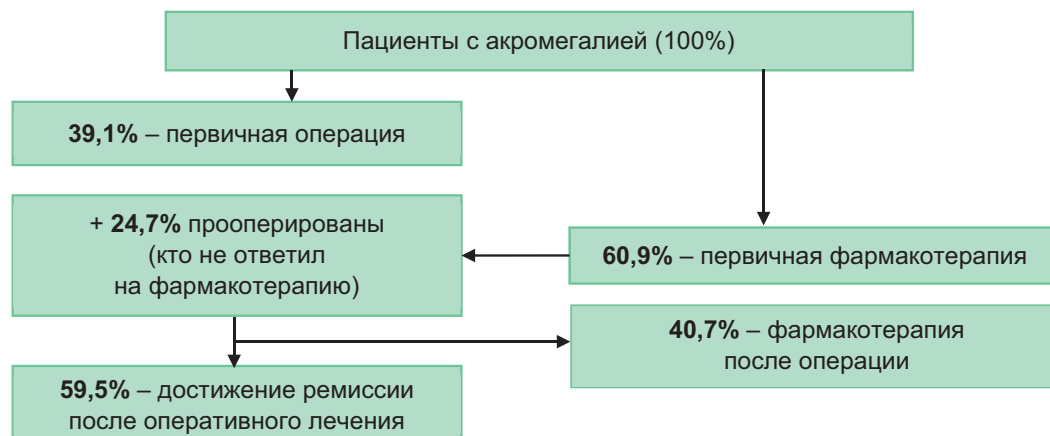


Рисунок 2 – Маршрут пациента с акромегалией согласно данным Белой Ж.Е. и соавт., 2020 [3]

Таблица 1 – Схема титрации ланреотида, гель д/п/к введения пролонгированного действия, у пациентов с акромегалией в первый год терапии согласно данным Chanson P. и соавт., 2008 [26]

Срок терапии	Доза	Частота
Старт терапии (1–3 месяца)	90 мг – 100%	1 раз в 28 дней
4–6 месяцев	60 мг – 17,4%; 90 мг – 12,8%; 120 мг – 69,8%	1 раз в 28 дней
7–12 месяцев	60 мг – 14,0%; 90 мг – 13,0%; 120 мг – 73,0%	1 раз в 28 дней

Таблица 2 – Схема титрации октреотида у пациентов с акромегалией в первый год терапии согласно данным Древаль А.В. и соавт., 2014 [5]

Срок терапии	Доза	Частота
Старт терапии (1–3 месяца)	20 мг – 100%	1 раз в 28 дней
4–6 месяцев	10 мг – 5,6%; 20 мг – 58,22%; 30 мг – 53,16%	1 раз в 28 дней
7–12 месяцев	10 мг – 5,1%; 20 мг – 41,8%; 30 мг – 13,9%; 40 мг – 39,2%	1 раз в 28 дней

Таблица 3 – Медианы цен на разные дозы препаратов АСС пролонгированного действия

ЛС (МНН)	Доза (мг)	Медиана цены (руб.)	Медиана цены +НДС+ТН (руб.)	Медиана цены +НДС +ТН (USD)*
Ланреотид	60	30830,85	37931,04	523,1
Ланреотид	90	42246,28	56896,57	784,78
Ланреотид	120	61 661,70	75862,08	1046,37
Октреотид	10	7949,95	9780,78	134,9
Октреотид	20	15899,91	19561,58	269,81
Октреотид	30	23849,85	29342,35	404,72

Примечание: курс доллара за 05.10.21 1\$ = 72,5 руб.

Таблица 4 – Расчёт стоимости годового курса Соматулин® Аутожелъ® на 1 пациента с акромегалией (цены в рублях с учетом НДС и ТН)

Срок терапии	Режим дозирования	Частота назначения	Кол-во Ед	Стоимость 1 Ед	Стоимость на период
1–3 мес.	90 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	1,00	3,0	56896,57	170689,70
4–6 мес. терапии	60 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,174	3,0	37931,04	19800,00
	90 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,128	3,0	56896,57	21848,28
	120 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,698	3,0	75862,08	158855,20
	60 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,14	3,0	37931,04	15931,04
7–12 мес. терапии	90 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,13	3,0	56896,57	22189,66
	120 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,73	3,0	75862,08	166137,96
Стоимость курса		575451,84 руб. или 7937,26\$			

Таблица 5 – Расчёт стоимости годового курса октреотида пролонгированного действия на 1 пациента с акромегалией (цены в рублях с учетом НДС и ТН)

Срок терапии	Режим дозирования	Частота назначения	Кол-во Ед	Стоимость 1 Ед	Стоимость на период
1–3 мес.	20 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	1,00	3,0	19561,58	58684,73
4–6 мес. терапии	10 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,056	3,0	9780,78	1643,17
	20 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,582	3,0	19561,58	34154,51
	30 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,531	3,0	29342,35	46742,36
	10 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,051	3,0	9780,78	1496,45
7–12 мес. терапии	20 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,418	3,0	19561,58	24530,22
	30 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,139	3,0	29342,35	12235,76
	40 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,392	6,0	19561,58	46008,83
Стоимость курса		225496,07 руб. или 3110,29\$			

Таблица 6 – Коэффициенты «затраты-эффективность»

Параметр	Ланреотид пролонгированного действия	Октреотид пролонгированного действия
Затраты на первый год фармакотерапии (руб./пациента)	575451,84	225496,07
Затраты на терапию транссфеноидальную аденомэктомию (руб.)	240358,0	240358,0
Потребность только в операции	15,7%	15,7%
Потребность в фармакотерапии	36,2%	36,2%
И операция, и фармакотерапия	48,1%	48,1%
Частота ремиссии *	0,51	0,24
Общие затраты на 1 человека в год, руб.	638453,99	343441,27
Коэффициент «затраты-эффективность», руб./случай достигнутой ремиссии	1251870,56	1431005,31
Разница	179134,74 руб. или 2470,82\$	

Примечание: * – на основании данных Российского Регистра [3].

В исследовании были оценены прямые медицинские затраты на курс лечения 1 год. Данные о стоимости ЛП были взяты из реестра предельных цен ГРЛС¹ по состоянию на 2 сентября 2021 года. Учитывался также налог на добавленную стоимость (НДС) 10% и средневзвешенная торговая наценка (ТН) 11,845%². Для перевода цены в доллары США использовался актуальный на 05.10.21 курс³ 1\$ = 72,5 руб.

Для расчета затрат на терапию были использованы данные из исследований, описывающих рутинное применение изучаемых препаратов в реальной клинической практике [25].

В исследовании Chanson P. и соавт. [26], проведенном в Германии, представлен анализ титрации дозы Соматулин® Аутожель® у больных акромегалией в течение года терапии (табл. 1). В условиях российской системы здравоохранения Древалем А.В. и соавт. [5] было проведено исследование титрации дозы препаратов октреотида у пациентов с акромегалией (табл. 2).

Анализ прямых медицинских затрат [25] учитывал основную фармакотерапию и стоимость проведения оперативного вмешательства (транссфеноидальной аденомэктомии) в случае не достижения ремиссии в течение года. Стоимость рассчитывалась на основании Постановления Правительства РФ от 28 декабря 2020 г. № 2299⁴ «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». Согласно данному документу, микрохирургические и эндоскопические вмешательства при аденомах гипофиза относятся к классу высокотехнологической медицинской помощи (ВМП) и, в зависимости от сложности операции, оцениваются в размере 169754 руб. (ВМП 1), либо – 310961 руб. (ВМП 2). Нами была взята медиана стоимости, составившая 240358 руб.

На основании данных Регистра [3], опубликованных в статье Белой Ж.Е. и соавт., у больных акромегалией существует несколько вариантов маршрута (Рис. 2).

– Группа 1. Подвергаются оперативному лечению и достигают ремиссии без назначения фармакотерапии;

– Группа 2. Подвергаются оперативному лечению, но требуют последующей фармакотерапии;

– Группа 3. Первично назначается фармакотерапия, затем пациенту проводится оперативное лечение;

– Группа 4. Первично назначается фармакотерапия, на фоне чего либо достигается ремиссия и пациент остается на поддерживающих дозах препаратов, либо доза ЛС увеличивается.

Исходя из гипотезы исследования, был выбран метод клинико-экономического анализа – «затраты-эффективность» [25]. Метод клинико-экономического анализа – «затраты-эффективность» подразумевает соотнесение затрат с полученными результатами и сравнение двух и более альтернативных медицинских технологий по этому показателю. При этом результаты представляются в виде «натуральных» показателей клинической эффективности, числа лет сохраненной жизни или иных значимых для конкретной патологии объективных критериев⁵. В случае терапии акромегалии АСС критерием эффективности было выбран процент пациентов, достигших ремиссии.

В данном анализе учитывались только прямые затраты, таким образом, конечная формула имела следующий вид [25]:

$$CER = DC/Ef$$

где: CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение «затраты/эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC (direct costs) – прямые затраты; Ef (effectiveness) – эффективность применения медицинской технологии.

На заключительном этапе исследования был проведен анализ чувствительности, целью которого было выявить чувствительность модели к изменению исходных параметров – цены на лекарственные препараты и изменения в модели при учёте реальной клинической практики применения октреотида и ланреотида у пациентов с акромегалией [25].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ эффективности и безопасности

Октреотид, в том числе пролонгированного действия, зарегистрирован для использования у пациентов с акромегалией достаточно давно и имеет большую доказательную базу [4, 5]. Ланреотид относится к более современным препаратам. Его пролонгированная форма зарегистрирована только в 2014 году (Соматулин® Аутожель®), однако эффективность использования подтверждена в ряде исследований и мета-анализах [12–23].

Протокол PRIMARYS [20] представлял собой открытое однолетнее КИ по эффективности ланреотида пролонгированного действия в стандартном режиме (120 мг 1 раз в 28 дней) для контроля симптомов акромегалии. Количество участников составило 90 чело-

¹ Государственный реестр предельных отпускных цен, 2021. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-gosreestrpredelnyhotpusknyhcen/visual>.

² Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р., Герасимова К.В., Ивахненко О.И., Дзанаева А.В. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждено приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 года № 242-од., г. Москва, 2018. – 46 с.

³ Банк России. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.cbr.ru/currency_base/daily/?UniDbQuery.Posted=True&UniDbQuery.To=05.10.2021

⁴ Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2020 г. № 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» (с изменениями и дополнениями).

⁵ Государственный реестр предельных отпускных цен, 2021.

век с впервые выявленным заболеванием. Клиническая картина оценивались с помощью опросника по оценке симптомов акромегалии (PASQ), а качество жизни (КЖ) с помощью опросника AcroQoL. Симптомы акромегалии и КЖ значительно улучшились с 12 по 48 неделю, со слабой корреляцией на 48 неделе между общим баллом PASQ ($R=-0,55$, $p<0,0001$) и общим баллом AcroQoL, а также показателем физического состояния ($R=-0,67$, $p<0,0001$) [20].

Аналогичные результаты по эффективности Соматулина® Аутожель® представлены в работе Анциферова М.Б. и соавт., где приводятся данные Московского регистра больных. Статистический анализ показал, что содержание гормонов через 12 недель лечения (СТГ $<1,2$ мкг/л и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), что соответствует $<110\%$ верхней возрастной нормы) является маркером эффективности 12-месячного курса лечения. Снижение ИФР-1 менее 110 и 125% верхней возрастной нормы, соответственно, через 12 недель являлось предиктором адекватного и стойкого гормонального контроля [24].

Клинические данные об использовании ланреотида пролонгированного действия на основании многоцентрового исследования SODA представлены Salvatori R и соавторами, 2017 [12]. В этой работе изучена двухлетняя эффективность и безопасность ланреотида, геля д/п/к введения пролонгированного действия. В исследование были включены 241 пациент с акромегалией, получавшие ланреотид. Уровень ИФР-1 ниже верхнего референсного значения был достигнут у 71,2% через 1 год лечения и у 74,4% через 2 года. Значение СТГ $\leq 2,5$ мкг/л зафиксировано у 83,3% через 1 год и у 80,0% через 2 года; СТГ $<1,0$ мкг/л – у 61,7% через 1 год и у 61,4% через 2 года. Наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) была артралгия (25,7%). Из 106 серьезных НЯ, о которых сообщили 42 пациента, 10 были связаны с терапией [21].

В недавнем сетевом мета-анализе Leonart L.P. и соавт. [12] выполнено сравнение клинической эффективности разных препаратов для лечения акромегалии. В исследование было включено 2059 статей. Результаты показали, что пегвисомант и ланреотид пролонгированного действия статистически превосходили плацебо: относительный риск (ОР), 95% доверительный интервал (ДИ) составили 0,06 (0,00-0,55) и 0,09 (0,0-0,88) соответственно. Значимых отличий не было обнаружено, тем не менее, при сравнении ланреотида и октреотида пролонгированного действия, отмечалась тенденция к преимуществу первого (ОР 95% ДИ 0,74 (0,06–7,91). Серьезных побочных эффектов лечения отмечено не было.

Среди российских публикаций следует отметить данные Российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области, где на большой выборке продемонстрировано клиническое преимущество ланреотида в отношении достижения ремиссии за-

болевания – 51% против 24% для октреотида пролонгированного действия. Таким образом, на основании проанализированных данных, для дальнейшего анализа нами был выбран метод «затраты-эффективность», а показатели частот ремиссии были заложены как критерий эффективности в фармакоэкономическую модель [3].

Анализ затрат и построение модели

В анализ затрат были включены цены на препараты, являющиеся предметом интереса данного исследования. Отдельно учитывалась цена для каждой формы выпуска ланреотида (Соматулин® Аутожель® 60 мг, 90 мг и 120 мг). При расчёте цены на пролонгированные препараты октреотида была взята медиана цены, согласно рекомендациям ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России⁶ (табл. 3).

На основании действующих клинических рекомендаций [1], работ Chanson P. и соавт. [26] и Древяля А.В. и соавт. [5] были построены модели лечения одного пациента ланреотидом, либо октреотидом пролонгированного действия в первый год терапии. Результаты анализа затрат на курс лечения представлены в таблицах 4 и 5.

Общие затраты на фармакотерапию взрослых пациентов с акромегалией в течение первого года при использовании октреотида пролонгированного действия были существенно ниже затрат на использование ланреотида: 225496,07 руб. против 575451,84 руб. (3110,29\$ против 7937,26\$), однако достижение ремиссии встречалось значительно реже.

Результаты анализа «затраты-эффективность»

На следующем этапе исследования был проведен сравнительный анализ CEA использования ланреотида и октреотида пролонгированного действия у пациентов с акромегалией в течение первого года терапии. Модель учитывала стоимость транссфеноидальной аденомэктомии, а также потребность в разных видах лечения у пациентов с акромегалией на первом году лечения: частоту оперативного вмешательства, назначения фармакотерапии и их комбинации. Результаты расчета коэффициентов «затраты-эффективность» представлены в таблице 6.

Несмотря на то, что анализ затрат на ЛП показал меньшие общие затраты на годовой курс терапии октреотидом пролонгированного действия в сравнении с ланреотидом, при расчёте коэффициента «затраты-эффективность» на один достигнутый случай ремиссии было выявлено преимущество применения ланреотида перед октреотидом пролонгированного действия: 1251870,56 руб. против 1431005,31 руб. (17267,18\$ против 19738,0\$).

⁶ Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р., Герасимова К.В., Ивахненко О.И., Дзанаева А.В. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата.

Применение ланреотида у пациентов с акромегалией позволяет снизить общие затраты в течение года на 1-го пациента с ремиссией на 179134,74 руб. (2470,82\$) по сравнению с октреотидом пролонгированного действия.

Результаты анализа чувствительности

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость модели к изменению: цены на ланреотид – до +18%; цены на октреотид – до –22%; цены на трансфеноидальную аденомэктомию – до +59%; снижение частоты ремиссий при применении ланреотида – до –12%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные также подтверждают международными работами Marco N.F. и соавт. [14]; Marty R. и соавт. [27]; Neggers S.J. и соавт. [28]; Orlewska E. и соавт. [9].

Marco N.F. и соавт. рассчитали годовую стоимость лечения с помощью аналогов соматостатина пролонгированного действия. Для расчета была принята средняя доза ланреотида – 103 мг/4 недели, а октреотида – 24 мг/4 недели. Средняя годовая стоимость октреотида составила 43526\$, а средняя годовая стоимость ланреотида – 41216 \$. При этом стоимость пожизненного лечения октреотидом, ланреотидом, пегвисомантом, либо АСС + пегвисомант составила 1667052; 1578567; 2620833; и 2573339\$ соответственно [14].

В исследовании Marty R. и соавт., для расчета годовой экономии затрат для одного пациента были выбраны Соматулин® Аутожель® (90 мг) и Сандостатин Лар® (20 мг). Результаты были следующими: 356,4 евро, 929,5 евро и 1457,5 евро для Франции, Германии и Великобритании соответственно. Был сделан вывод о том, что ежегодная экономия затрат для системы здравоохранения может достигать 948236 евро, 3176618 евро и 3645213 евро во Франции, Германии и Великобритании соответственно [27].

Neggers S.J. и соавт. были подсчитаны годовые затраты на ланреотид и октреотид, которые составили 41216 и 43526\$ соответственно. Соматулин® Аутожель® был дешевле в использовании, с одинаковой 60%-ной эффективностью для обоих препаратов. Авторы подсчитали, что болезнь диагностируется в среднем у пациента в возрасте 40 лет и при успешном лечении не сокращает продолжительность жизни пациента. Предполагая, что ожидаемая продолжительность жизни в США составляет 78,3 года, среднее время лечения для одного пациента составило 38,3 года, а затраты составили 1578567\$ при введении ланреотида и 1667052\$ при использовании октреотида [28].

Также некоторые работы оценивали общие затраты на лечение пациентов с акромегалией. В публикации Knutzen R. и соавт. описываются все затраты на лечение одного пациента с акромегалией. Были включены ортопедическая хирургия и стома-

тологическая помощь. Общие расходы составили приблизительно 1 млн. долларов США на одного пациента, начиная с момента постановки диагноза и заканчивая 25 годами позже [29].

Полученные нами данные позволили говорить о целесообразности и эффективности использования препарата ланреотид, гель д/п/к введения пролонгированного действия, для лечения взрослых пациентов с акромегалией как в виде предоперационной терапии, так и в тех случаях, когда ремиссия не была достигнута после оперативного лечения. Несмотря на значительную стоимость ланреотида, практически вдвое превышающую стоимость препаратов октреотида, на основании клинических данных и наблюдательных исследований, можно говорить о более высокой эффективности ланреотида в отношении достижения ремиссии заболевания, что говорит о лучшей клинико-экономической эффективности.

Результаты проведенной нами работы показали, что применение Соматулина® Аутожель® для лечения акромегалии у пациентов от 18-ти лет является клинически эффективным и экономически оправданным в рамках системы государственного льготного лекарственного обеспечения РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературных источников позволил сделать вывод о большей клинической эффективности и удобстве применения Соматулина® Аутожель® над препаратами октреотида пролонгированного действия.

По данным российского Регистра достижение ремиссии при использовании ланреотида, гель д/п/к введения пролонгированного действия, в сравнении с октреотидом пролонгированного действия, составляет 51% против 24% при сопоставимом профиле безопасности.

Общие затраты на фармакотерапию пациентов с акромегалией в течение первого года при использовании октреотида пролонгированного действия были ниже, чем при использовании ланреотида: 225496,07 руб. против 575451,84 руб. (3110,29\$ против 7937,26\$).

По результатам анализа «затраты-эффективность» на один достигнутый случай ремиссии было выявлено преимущество применения ланреотида перед октреотидом пролонгированного действия: 1251870,56 руб. против 1431005,31 руб. (17267,18\$ против 19738,0\$). Таким образом, общие затраты в течение года на 1-го пациента с достигнутой ремиссией снижаются на 179134,74 (2470,82\$).

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость модели терапии пациентов с акромегалией к увеличению цены на ланреотид до +18%, уменьшению цены на октреотид до –22%, увеличению цены на трансфеноидальную аденомэктомию до +59% и снижению частоты ремиссий на ланреотиде до –12%.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование выполнено при поддержке ООО «Ипсен». Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ВКЛАД АВТОРОВ

И.С. Крысанов – разработка концепции и дизайна исследования, проведение расчётов; Е.В. Макарова – проведение расчетов, написание текста статьи; В.Ю. Ермакова – поиск литературы, анализ данных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дедов И.И., Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // Проблемы Эндокринологии. – 2013. – Т. 59, №6. – С. 4–18. DOI: 10.14341/probl20135964-18
2. Katznelson L., Laws E.R. Jr., Melmed S., Molitch M.E., Murad M.H., Utz A., Wass J.A.; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99, Issue 11. – P. 3933–3951. DOI: 10.1210/jc.2014-2700.
3. Белая Ж.Е., Голоунина О.О., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Исаков М.А., Луценко А.С., Алексеева Т.М., Зенкова Т.С., Пржиялковская Е.Г., Панюшкина Г.М., Илюхина О.Б., Иванова Е.И., Кришталь Е.А., Вачугова А.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Арапова С.Д., Мамедова Е.О., Гребенникова Т.А., Анциферов М.Б., Древаль А.В., Дедов И.И. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы // Проблемы Эндокринологии. – 2020. – Т. 66, №1. – С. 93–103. DOI: 10.14341/probl10333.
4. Голоунина О.О., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Белая Ж.Е. Резистентность к медикаментозному лечению акромегалии и пути ее преодоления // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, №2. – С. 150–162. DOI: 10.14341/omet12710
5. Древаль А.В., Покрамович Ю.Г., Тишенина Р.С. Эффективность аналога соматостатина длительного действия Октреотид-депо в лечении больных с активной фазой акромегалии // Проблемы Эндокринологии. – 2014. – Т. 60, №3. – С. 10–14. DOI: 10.14341/probl201460310-14.
6. Giustina A., Chanson P., Bronstein M.D., Klibanski A., Lamberts S., Casanueva F.F., Trainer P., Ghigo E., Ho K., Melmed S.; Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95, No.7. – P. 3141–3148. DOI: 10.1210/jc.2009-2670.
7. Product monograph including patient medication information. Somatuline® Autogel® lanreotide injection 60 mg, 90 mg, 120 mg lanreotide (as acetate)/unit (syringe) Antigrowth hormone, ATC Code: H01C B03. Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc. Last Revised March 25, 2021.
8. Lesén E., Granfeldt D., Houchard A., Dinét J., Berthon A., Olsson D.S., Björholt I., Johannsson G. Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: a register-linkage population-based study // Eur. J. Endocrinol. – 2017. – Vol. 176, No.2. – P. 203–212. DOI: 10.1530/EJE-16-0623.
9. Orlewska E., Kos-Kudla B., Sowinski J., Sworczak K., Zgliczynski W.; Lanro-Study Group. Dosage and costs of lanreotide Autogel 120 mg administered as part of routine acromegaly care in Poland – two years of data from Lanro-Study // Endokrynol. Pol. – 2015. – Vol. 66, No.2. – P. 142–148. DOI: 10.5603/EP.2015.0022.
10. Biermasz N.R., Roelfsema F., Pereira A.M., Romijn J.A. Cost-effectiveness of lanreotide Autogel in treatment algorithms of acromegaly // Expert. Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. – 2009. – Vol. 9, No.3. – P. 223–234. DOI: 10.1586/erp.09.17.
11. Qiao N., He M., Shen M., Zhang Q., Zhang Z., Shou X., Wang Y., Zhao Y., Tritos N.A. Comparative efficacy of medical treatment for acromegaly: a systematic review and network meta-analysis of integrated randomized trials and observational studies // Endocr. Pract. – 2020. – Vol. 26, No.4. – P. 454–462. DOI: 10.4158/EP-2019-0528.
12. Leonart L.P., Ferreira V.L., Tonin F.S., Fernandez-Llimos F., Pontarolo R. Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // Value Health. – 2018. – Vol. 21, No.7. – P. 874–880. DOI: 10.1016/j.jval.2017.12.014.
13. Abu Dabrh A.M., Mohammed K., Asi N., Farah W.H., Wang Z., Farah M.H., Prokop L.J., Katznelson L., Murad M.H. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naïve patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99, No.11. – P. 4003–4014. DOI: 10.1210/jc.2014-2900.
14. Marko NF, LaSota E, Hamrahian AH, Weil RJ. Comparative effectiveness review of treatment options for pituitary microadenomas in acromegaly. J Neurosurg. 2012 Sep;117(3):522–38. DOI: 10.3171/2012.4.JNS11739.
15. Bernabéu I, Fajardo C, Marazuela M, Cordero F, Venegas EM, de Pablos-Velasco P, Maroto GP, Olvera MP, de Paz IP, Carvalho D, Romero C, De la Cruz G, Escolá C. Effectiveness of lanreotide autogel 120 mg at extended dosing intervals for acromegaly. Endocrine. 2020 Dec;70(3):575–583. DOI: 10.1007/s12020-020-02424-z.
16. Annamalai A.K., Webb A., Kandasamy N., Elkhawad M., Moir S., Khan F., Maki-Petaja K., Gayton E.L., Strey C.H., O'Toole S., Ariyaratnam S., Halsall D.J., Chaudhry A.N., Berman L., Scoffings D.J., Antoun N.M., Dutka D.P., Wilkinson I.B., Shneerson J.M., Pickard J.D., Simpson H.L., Gurnell M. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98, No.3. – P. 1040–1050. DOI: 10.1210/jc.2012-3072.

17. Gariani K., Meyer P., Philippe J. Implications of Somatostatin Analogues in the Treatment of Acromegaly // *Eur. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 9, No.2. – P. 132–135. DOI: 10.17925/EE.2013.09.02.132.
18. Li Z.Q., Quan Z., Tian H.L., Cheng M. Preoperative lanreotide treatment improves outcome in patients with acromegaly resulting from invasive pituitary macroadenoma // *J. Int. Med. Res.* – 2012. – Vol. 40, No.2. – P. 517–524. DOI: 10.1177/147323001204000213.
19. Carmichael J.D. Lanreotide depot deep subcutaneous injection: a new method of delivery and its associated benefits // *Patient. Prefer. Adherence.* – 2012. – No.6. – P. 73–82. DOI: 10.2147/PPA.S20783.
20. Tutuncu Y., Berker D., Isik S., Ozuguz U., Akbaba G., Kucukler F.K., Aydin Y., Guler S. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly // *Pituitary.* – 2012. – Vol. 15, No.3. – P. 398–404. DOI: 10.1007/s11102-011-0335-y.
21. Salvatori R., Gordon M.B., Woodmansee W.W., Ioachimescu A.G., Carver D.W., Mirakhur B., Cox D., Molitch M.E. A multicenter, observational study of lanreotide depot/autogel (LAN) in patients with acromegaly in the United States: 2-year experience from the SODA registry // *Pituitary.* – 2017. – Vol. 20, No.6. – P. 605–618. DOI: 10.1007/s11102-017-0821-y.
22. An Z., Lei T., Duan L., Hu P., Gou Z., Zhang L., Durand-Gasselin L., Wang N., Wang Y., Gu F.; LANTERN study investigators. Efficacy and safety of lanreotide autogel compared with lanreotide 40 mg prolonged release in Chinese patients with active acromegaly: results from a phase 3, prospective, randomized, and open-label study (LANTERN) // *BMC Endocr. Disord.* – 2020. – Vol. 20, No.1. – Art. No. 57. DOI: 10.1186/s12902-020-0524-7.
23. Caron P.J., Bevan J.S., Petersenn S., Houchard A., Sert C., Webb S.M.; PRIMARYS Investigators Group. Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study // *Pituitary.* – 2016. – Vol. 19, No.2. – P. 149–157. DOI: 10.1007/s11102-015-0693-y.
24. Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин Е.В., Пронин В.С. Предикторы клинического течения и эффективности лечения акромегалии (по материалам Московского регистра) // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* – 2020. – Т. 9, №3. – С. 26–38. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-3-26-38.
25. Куликов А. Ю., Нгуен Т. Т., Тихомирова А. В. Методология моделирования в фармакоэкономике // *Фармакоэкономика.* – 2011. – №4. – С. 8–16.
26. Chanson P., Borson-Chazot F., Kuhn J.M., Blumberg J., Maisonneuve P., Delemer B.; Lanreotide Acromegaly Study Group. Control of IGF-I levels with titrated dosing of lanreotide Autogel over 48 weeks in patients with acromegaly // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2008. – Vol. 69, No.2. – P. 299–305. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03208.x.
27. Marty R., Roze S., Kurth H. Decision-tree model for health economic comparison of two long-acting somatostatin receptor ligand devices in France, Germany, and the UK // *Med. Devices (Auckl).* – 2012. – No.5. – P. 39–44. DOI: 10.2147/MDER.S30913.
28. Neggers S.J., Pronin V., Balcere I., Lee M.K., Rozhinskaya L., Bronstein M.D., Gadelha M.R., Maisonneuve P., Sert C., van der Lely A.J.; LEAD Study Group. Lanreotide Autogel 120 mg at extended dosing intervals in patients with acromegaly biochemically controlled with octreotide LAR: the LEAD study // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 173, No.3. – P. 313–323. DOI: 10.1530/EJE-15-0215.
29. Knutzen R., Ezzat S. The cost of medical care for the acromegalic patient // *Neuroendocrinology.* – 2006. – Vol. 83, No.3–4. – P. 139–144. DOI: 10.1159/000095521.

АВТОРЫ

Крысанов Иван Сергеевич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий курсом фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП»; начальник отдела клинко-экономического анализа ООО «Институт клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики»; заведующий научно-исследовательской лабораторией «Оценки технологий здравоохранения и клинко-экономической экспертизы» ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-3541-1120. E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Макарова Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-ис-

следовательской лаборатории «Оценки технологий здравоохранения и клинко-экономической экспертизы» ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; старший научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко». ORCID ID: 0000-0003-3767-8475. E-mail: rue-royal@inbox.ru

Ермакова Виктория Юрьевна – кандидат фармацевтических наук, генеральный директор ООО «Институт клинко-экономической экспертизы и фармакоэкономики»; доцент кафедры химии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-4822-7226. E-mail: ermakova.viktoriya.yurievna@mail.ru

УДК 615.06



ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ОПЫТ АНАЛИЗА РЕГИОНАЛЬНОЙ БАЗЫ ДАННЫХ

А.В. Матвеев^{1,2,3}, А.Е. Крашенинников¹, Е.А. Егорова², Е.И. Коняева², Н.В. Матвеева²

¹ Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора»
127051, Россия, г. Москва, Малая Сухаревская пл., д. 2, к. 2

² Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»
295051, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

E-mail: elena212007@rambler.ru

Получена 15.11.2021

После рецензирования 30.03.2022

Принята к печати 20.04.2022

Цель. Изучение гендерных особенностей развития нежелательных реакций (НР) на основании данных карт-извещений о НР лекарственных средств, зарегистрированных в региональной базе ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за период 2009–2018 гг.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись 6903 карты-извещения о НР лекарственных средств, зарегистрированные в региональной базе НР ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за период 2009–2018 гг. Проведение классификации ЛС по отдельным фармакологическим группам осуществлялось с использованием кодов Анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), данных инструкций Государственных реестров ЛС Российской Федерации и Украины (для случаев, зарегистрированных до вступления Республики Крым в состав Российской Федерации).

Результаты. Общий анализ количества случаев развития НР у пациентов различного пола позволил определить, что в 59,9% (4132 карт-извещений) случаев НР наблюдались у пациентов женского пола; в 37,7% случаев (2602 случая) – у пациентов мужского пола. В 169 картах (2,4%) информация о поле пациента отсутствовала. Группами с наибольшим количеством зарегистрированных случаев НР стали противомикробные средства для системного применения (2864 случая, 41,5% от всего количества зарегистрированных случаев НР); средства, влияющие на сердечно-сосудистую (811 случаев, 11,7%) и нервную (734 случая, 10,6%) систему. В каждой из представленных групп частота развития НР у пациентов женского пола превышала таковую у мужчин.

Заключение. Изучение половых особенностей безопасности фармакотерапии, проведенное на основании данных карт-извещений о НР ЛС, зарегистрированных в Республике Крым, подтвердило более высокую вероятность развития нежелательных последствий применения ЛС у пациентов женского пола. Это может быть обусловлено особенностями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов в организме женщины, психологическими факторами, более частым применением ЛС данной категорией лиц. Осуществление выбора лекарственного препарата с учетом специфических для каждого пола особенностей может привести не только к лучшим результатам лечения, но и к повышению комплаентности пациентов.

Ключевые слова: пол; половые особенности; нежелательные реакции; лекарственные средства

Список сокращений: АБП – антибактериальные препараты; АГ – артериальная гипертензия; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АТХ-классификация – анатомо-терапевтически-химическая классификация; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов; ДИ – доверительный интервал; ЛС – лекарственное средство; НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; НР – нежелательная реакция; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ССС – сердечно-сосудистая система.

Для цитирования: А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, Е.А. Егорова, Е.И. Коняева, Н.В. Матвеева. Гендерные особенности развития нежелательных реакций лекарственных препаратов: опыт анализа региональной базы данных. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):174–186. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-174-186

© А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, Е.А. Егорова, Е.И. Коняева, Н.В. Матвеева, 2022

For citation: A.V. Matveev, A.E. Krashenninikov, E.A. Egorova, E.I. Konyaeva, N.V. Matveeva. Gender characteristics of adverse drug reactions development: experience of regional database analysis. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2):174–186. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-174-186

GENDER CHARACTERISTICS OF ADVERSE DRUG REACTIONS DEVELOPMENT: EXPERIENCE OF REGIONAL DATABASE ANALYSIS

A.V. Matveev^{1,2,3}, A.E. Krashennnikov¹, E.A. Egorova², E.I. Konyaeva², N.V. Matveeva²

¹ National Pharmacovigilance Research Center

Bld. 2/2, Malaya Sukharevskaya Sq., Moscow, Russia, 127051

² Medical Academy named after S.I. Georgievsky

of Vernadsky Crimean Federal University

Bld. 7, 5, Lenin Blvd., Simferopol, Republic of Crimea, Russia, 295007

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (RMA CPE)

Bld. 1, 2, Barrikadnaya St., Moscow, Russia, 125993

E-mail: elena212007@rambler.ru

Received 15 Nov 2021

After peer review 30 March 2022

Accepted 20 Apr 2022

The aim of the article is the gender characteristics study of the adverse drug reactions (ADRs) development based on the data of the notification forms registered in the regional database ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database), for the period from 2009 to 2018.

Materials and methods. The objects of the study were 6903 notification forms about adverse drug reactions recorded in the regional database called ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) for the period from 2009 to 2018. The classification of drugs for separate pharmacological groups was carried out using the codes of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system of the World Health Organization (WHO) medicinal products, the instructions data of the State Registers of medicinal preparations used in the Russian Federation and Ukraine (for the cases registered before the entry of the Republic of Crimea into the Russian Federation).

Results. A general analysis of the number of cases of the adverse drug reactions (ADRs) development in patients of different genders made it possible to determine that 59.9% (4132 notification forms) of ADRs cases were observed in female patients; 37.7% (2602 cases) – in male patients. In 169 cards (2.4%), information about a patient's gender was missing. The groups with the largest number of the registered cases of ADRs were antimicrobial agents for a systemic use (2864 cases, 41.5% of the total number of the ADRs registered cases), the drugs affecting the cardiovascular (811 cases, 11.7%) and nervous (734 cases, 10.6%) systems. In each of the presented groups, the incidence rate of ADRs in female patients exceeded that in men.

Conclusion. The study of the gender characteristics of the pharmacotherapy safety, carried out on the basis of the notification forms of the ADRs data registered in the Republic of Crimea, confirmed a higher likelihood of developing ADRs in female patients. This may be due to the peculiarities of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in the female body, psychological factors, a more frequent use of drugs by this category of people. The implementation of the drug, taking into account specific features of each gender, can lead not only to better treatment outcomes, but also to increased patients' compliance.

Keywords: gender; gender characteristics; adverse reactions; drugs

Abbreviations: ABDs – antibacterial drugs; AH – arterial hypertension; ATE – angiotensin transforming enzyme; ATC-classification system – anatomical therapeutic chemical classification system; CCBAs – calcium channel-blocking agents; CI – confidence interval; MP – medicinal product; NRTI – Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; NNRTIs – Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; ADR – adverse drug reaction; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system; CVS – cardiovascular system.

ВВЕДЕНИЕ

Все большее значение на современном этапе развития здравоохранения приобретает изучение гендерных особенностей возникновения и протекания различных заболеваний, а также изменчивости фармакологического ответа пациентов разного пола при применении отдельных групп лекарственных средств (ЛС). За последние 30 лет такие гендерные различия изучены уже для большинства сердечно-сосудистых заболеваний, бронхообструктивных заболеваний и патологий желудочно-кишечного тракта. Так, например, для женщин характерен меньший размер сердца и коронарных сосудов, однако жесткость сосудов чаще выше, чем у мужчин [1]. Изменения уровня женских половых гормонов в

течение менструального цикла может влиять на основные параметры деятельности сердца (уровень артериального давления, частоты сердечных сокращений, объема циркулирующей крови) [2, 3]. Уровень липидов плазмы крови у женщин также может зависеть от уровня эстрогенов и гестагенов. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, наблюдается у женщин на 7–10 лет позже, чем у мужчин [4]. Основной предпосылкой для развития артериальной гипертензии у пациентов женского пола является наступление периода постменопаузы, который сопровождается развитием дефицита гормонов, активацией симпатoadrenalной системы, увеличением индекса массы тела и задержкой жидкости в организме. К особенностям

развития артериальной гипертензии (АГ) у женщин можно отнести более частое развитие изолированной систолической АГ с высоким риском поражения органов-мишеней [2].

Половые особенности развития бронхолегочной патологии обусловлены, в первую очередь, анатомо-физиологическими особенностями строения дыхательных путей женщин, которые заключаются в утолщении стенок бронхов мелкого калибра и снижении просвета бронхов. Такие изменения предопределяют значительно более высокую частоту хронических обструктивных заболеваний легких у данной категории пациентов и также во многом обусловлены циркадными изменениями гормонального фона пациенток [4].

Отличия, обусловленные полом пациентов, могут также значительно изменять фармакологический ответ при введении им отдельных групп лекарственных препаратов, оказывая влияние не только на фармакокинетику, но и на фармакодинамику ЛС [5, 6]. Это, во многом, обусловлено более высокой массой тела пациентов мужского пола, большими размерами их внутренних органов и преобладающими показателями объема плазмы крови, что может значительно повлиять на скорость фармакокинетических процессов.

При назначении лекарственных препаратов необходимо учитывать также более низкую скорость эвакуаторной функции желудка и тонкого кишечника, а также скорость протекания биохимических процессов у пациентов женского пола [7]. Гормональные особенности женщин приводят к накоплению в их организме жировой массы, что сопровождается снижением содержания воды. Эти факторы играют важнейшее значение в распределении липофильных и гидрофильных ЛС. Так, липофильные препараты распределяются в организме женщины значительно лучше, чем гидрофильные. Снижение синтеза кислого α 1-гликопротеина (белка, образующего с ЛС нейтрального и основного характера связанную фракцию ЛС), наблюдающееся у пациентов женского пола, приводит к значительному повышению свободной фракции ЛС и риску развития НР при применении ЛС [5, 8, 9].

Половые особенности процессов метаболизма и экскреции ЛС обусловлены, в первую очередь, высокими показателями активности ферментов II фазы метаболизма, скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока у пациентов мужского пола, что предопределяет высокие показатели основных фармакокинетических параметров выведения ЛС у данной категории лиц. Исследования показали, что у женщин скорость клубочковой фильтрации на 10–25% ниже, чем у мужчин, даже после поправки на размер тела. Вследствие этого значительно снижены показатели клиренса и константы элиминации ЛС, что делает данную категорию пациентов наиболее приверженными к развитию нежелательных последствий применения ЛС [10–13].

Таким образом, распространенная клиническая

практика назначения идентичных доз ЛС женщинам и мужчинам не учитывает половые различия в фармакокинетики и особенности массы тела пациентов, что создает высокие риски развития передозировки и развития нежелательных реакций (НР) у пациентов женского пола и повышает частоту обусловленных этим госпитализаций [14, 15].

ЦЕЛЬ. Ретроспективное изучение гендерных особенностей развития НР на основании данных карт-извещений о НР ЛС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные о развитии НР за период 01.01.2009–31.12.2018 гг. были получены из региональной электронной базы данных, сформированной на платформе FileMaker и поддерживающей внесение, хранение, поиск и анализ данных по определенным пользователем запросам. Доступ к базе данных ограничен (имя пользователя/пароль) и был предоставлен разработчиками базы, сотрудниками кафедры базисной и клинической фармакологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» А.В. Матвеевым, Е.И. Коняевой.

База формировалась на основании данных врачебных карт-извещений о развитии НР, содержащих следующую информацию: пол и возраст пациента, подозреваемое ЛС, способ введения ЛС, описание нежелательной реакции, аллергологический анамнез, а также методы коррекции НР.

Проведение классификации ЛС по отдельным фармакологическим группам осуществлялось с использованием кодов Анатомо-терапевтической-химической (АТХ) классификации ЛС Всемирной организации здравоохранения¹, данных инструкций Государственных реестров ЛС Российской Федерации² и Украины³ (для случаев, зарегистрированных до вступления Республики Крым в состав Российской Федерации).

Определение частоты событий (доли, %, от общего количества) проводили с использованием программного обеспечения MS Excel 2016 пакета Microsoft Office. Доверительные интервалы (95% ДИ) рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона (биномиальное распределение) или Фитцпатрика-Скотта (мультиномиальное распределение) в модуле CoinMinD языка R. Расчет показателей критерия χ^2 и точного критерия Фишера проводили в программе Past 4.06b (Oyvind Hammer, Норвегия).

Недостатком проведенного исследования было отсутствие информации о количестве случаев назна-

¹ World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2021. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

² Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.grls.rosminzdrav.ru>.

³ Государственный реестр лекарственных средств Украины («Державний реєстр лікарських засобів України»). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.drlez.com.ua/>

чения отдельных групп ЛС, что не позволило нам получить данные о частоте возникновения нежелательных реакций в популяции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью изучения половых особенностей развития НР при применении различных групп лекарственных препаратов из региональной базы спонтанных сообщений было отобрано 6903 карт-извещений, зарегистрированных за соответствующий период. Общий анализ количества случаев развития НР у пациентов различного пола позволил определить, что в 59,9% (95% ДИ: 58,7–61%; 4132 карт-извещений) случаев НР наблюдались у пациентов женского пола, в 37,7% случаев (95% ДИ: 36,5–38,9%; 2602 случая) – у пациентов мужского пола. В 169 картах (95% ДИ: 1,3–3,6%; 2,4%) информация о поле пациента отсутствовала.

Дальнейший анализ был направлен на изучение гендерных особенностей развития НР при применении отдельных фармакологических групп ЛС. В соответствии с АТХ-классификацией выделяют 14 групп ЛС, соответствующих кодам: «А», «В», «С», «D», «G», «H», «J», «L», «M», «N», «P», «R», «S», «V». Распределение случаев развития НР по половому признаку в отдельных группах ЛС представлено в таблице 1.

Группами с наибольшим количеством зарегистрированных случаев НР стали противомикробные средства для системного применения (2864 случая, 41,5% от всего количества зарегистрированных случаев НР); средства, влияющие на ЦНС (811 случаев, 11,7%) и нервную (734 случая, 10,6%) систему. В каждой из представленных групп частота развития НР у пациентов женского пола превышала таковую у мужчин.

Анализ различий показателей между группами представлен в таблице 2. Обращает на себя внимание значимое отличие ЛС группы G (средства, влияющие на мочеполовую систему и половые гормоны) от всех остальных групп как при попарном, так и при общем сравнении. Количество НР у женщин в этой группе в 8,6 раза превосходило таковую у мужчин.

Научный интерес представлял анализ представленных выше классификационных групп по отдельным фармакологическим группам и гендерным особенностям развития осложнений при их применении. Частота развития НР у противомикробных препаратов для системного применения составила 41,5% (95% ДИ: 40,3–42,7%) от общего количества зарегистрированных случаев НР, т.е. наибольшего количества среди всех изученных групп, что требует более подробного изучения особенностей развития НР при использовании противомикробных ЛС.

В соответствии с АТХ-классификацией группа «J» включает 6 основных подгрупп: противомикробные; противогрибковые; противовирусные средства; препараты, активные в отношении микобактерий туберкулеза; вакцины и сыворотки. Частота развития и распределение случаев НР на вышеперечисленные группы ЛС по половому признаку представлены в таблице 3.

Результаты анализа случаев НР позволили определить, что наиболее часто развитие НР наблюдалось при применении группы противомикробных средств (1940 случаев) и противовирусных препаратов (670 случаев) для системного применения. Значимость различий между группами представлена в таблице 4.

Исследовательский интерес представляет анализ распределения случаев НР между отдельными группами ЛС. Так, среди противомикробных средств для системного применения, «лидерами» по частоте развития НР были бета-лактамы антибиотиков группы цефалоспоринов (937 случаев), пенициллинов (358 случаев), а также производные хинолона (280 случаев) и препараты группы макролидов и линкозамидов (122 случая). Распределение представленных групп по гендерному признаку представлено на рис. 1.

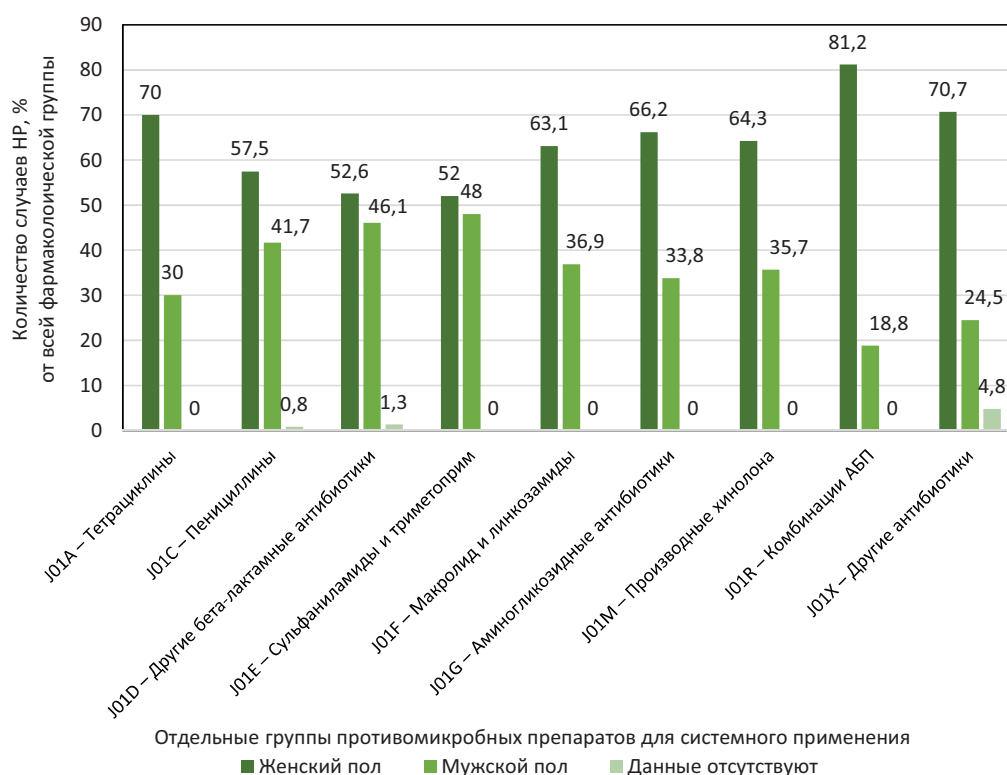
Среди противовирусных препаратов преобладали случаи развития НР при назначении комбинированных антиретровирусных препаратов (266 случаев), нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) (194 случая) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) (91 случай). Реже НР наблюдались при применении группы ингибиторов протеаз (69 случаев), которая также используется при лечении инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека. Изучение гендерных особенностей развития НР в группе противовирусных средств позволило выявить, что во всех перечисленных группах, кроме ННИОТ, нежелательные реакции преобладали у пациентов женского возраста. В группе ННИОТ соотношение случаев развития НР у пациентов мужского и женского пола составило 47,9% и 41,7% соответственно. В 20 картах-извещениях информация о поле пациента отсутствовала.

Следующей изучаемой группой препаратов стала группа средств, влияющих на ЦНС. В таблице 5 представлены результаты анализа зарегистрированных случаев НР по половому признаку пациентов, а в таблице 6 – значимость различий между подгруппами. Группами «лидерами» по частоте развития НР были препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) – 37,48% случаев; препараты для лечения заболеваний сердца – 17,51% случаев; блокаторы кальциевых каналов – 12,45% случаев; периферические вазодилататоры – 10,97%.

Практически в каждой из этих групп количество случаев НР ЛС, зарегистрированных у пациентов женского пола, преобладало над количеством НР, наблюдаемых у мужчин. Среди препаратов, влияющих на РААС, большинство случаев НР было обусловлено применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – 199 случаев. Стоит обратить внимание, что соотношение лиц женского и мужского пола с зарегистрированными случаями НР составило для этой группы 67,3% (134 сообщения; 95% ДИ: 60,4–74,3%) и 32,7% (65 карт-извещений; 95% ДИ: 25,7–39,6%), соответственно, что свидетельствует о выраженных особенностях развития НР при применении данной группы ЛС у пациентов разного пола.

Таблица 1 – Распределение случаев развития НР по гендерному признаку в соответствии с АТХ-классификацией ЛС

Наименование группы ЛС в соответствии с АТХ-классификацией	Мужской пол, абс. кол-во случаев	Женский пол, абс. кол-во случаев	Информация о половой принадлежности пациента отсутствует	Общее количество случаев развития НР	% количества случаев развития НР при применении отдельных групп ЛС
A – Пищеварительный тракт и обмен веществ	171	435	16	622	9,01
B – Кроветворение и кровь	157	280	11	448	6,49
C – Сердечно-сосудистая система	265	542	4	811	11,75
D – Дерматология	47	78	1	126	1,83
G – Мочеполовая система и половые гормоны	11	95	1	107	1,55
H – Гормоны для системного применения (исключая половые гормоны и инсулины)	11	28	1	40	0,58
J – Противомикробные препараты для системного применения	1162	1582	120	2864	41,49
L – Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	53	69	5	127	1,84
M – Костно-мышечная система	180	310	2	492	7,13
N – Нервная система	328	399	7	734	10,63
P – Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	15	19	0	34	0,49
R – Дыхательная система	112	181	1	294	4,26
S – Препараты для лечения заболеваний органов чувств	34	37	0	71	1,03
V – Прочие препараты	56	77	0	133	1,93
Итого	2602	4132	169	6903	100

**Рисунок 1 – Распределение случаев развития НР по гендерному признаку для группы противомикробных средств для системного применения (группа «J01»)**

Примечание. АБП – антибактериальные препараты.

Таблица 2 – Межгрупповые отличия основных АТХ групп по половому признаку

	A	B	C	D	G	H	J	L	M	N	P	R	S	V	все осталь- ные группы
	Х ² и уровень значимости критерия														
А – Пищеварительный тракт и обмен веществ	p=0,029	7,015; p=0,03	14,51; p<0,001	5,903; p=0,052	16,345; p<0,001	0,001; p=0,999	45,374; p<0,001	11,669; p=0,003	17,156; p<0,001	45,532; p<0,001	4,937; p=0,085	14,705; p<0,001	13,76; p=0,001	13,546; p<0,001	30,516; p<0,001
В – Кроветворение и кровь	p<0,001	10,638; p<0,001	1,445; p=0,485	27,254; p<0,001	0,935; p=0,627	9,5541; p=0,008	3,080; p=0,214	7,2823; p=0,026	13,632; p=0,001	1,787; p=0,409	5,391; p=0,067	5,573; p=0,062	5,0142; p=0,081506	1,451; p=0,484	27,95; p<0,001
С – Сердечно-сосудистая система	p<0,001	p=0,006	1,285; p=0,526	22,673; p<0,001	2,985; p=0,225	50,447; p<0,001	18,863; p<0,001	2,105; p=0,349	25,468; p<0,001	2,046; p=0,359	2,884; p=0,236	6,961; p=0,031	5,0353; p=0,080648	27,95; p<0,001	1,53; p=0,465
Д – Дерматология	p=0,06	p=0,614	p=0,344	22,616; p<0,001	1,880; p=0,391	4,726; p=0,094146	3,574; p=0,167	0,343; p=0,842	2,478; p=0,29	0,751; p=0,687	0,397; p=0,82	2,547; p=0,28	1,605; p=0,448	1,53; p=0,465	37,879; p<0,001
Г – Мочеполовая система и половые гормоны	p<0,001	p<0,001	p<0,001	7,521; p=0,023	47,223; p<0,001	32,882; p<0,001	28,198; p<0,001	46,267; p<0,001	19,793; p<0,001	28,788; p<0,001	32,28; p<0,001	30,651; p<0,001	37,879; p<0,001	1,8; p=0,406	88,874; p<0,001
Н – Гормоны для системного применения (исключая половые гормоны и инсулины)	p=1	p=0,54405	p=0,181	p=0,287	p=0,016	3,49; p=0,175	4,01; p=0,216	5,118; p=0,077	2,871; p=0,238	4,217; p=0,135	5,796; p=0,055	5,761; p=0,056	1,8; p=0,406	88,874; p<0,001	2,392; p=0,302
Ж – Противомикробные препараты для системного применения	p<0,001	p=0,0081787	p<0,001	p=0,081	p<0,001	p=0,186	0,077; p=0,96	22,699; p<0,001	19,806; p<0,001	1,5311; p=0,465	12,631; p=0,002	4,0072; p=0,135	5,808; p=0,055	88,874; p<0,001	2,392; p=0,302
Л – Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы	p=0,003	p=0,18022	p<0,001	p=0,169	p<0,001	p=0,207	p=0,973	13,078; p=0,001	7,127; p=0,028	1,386; p=0,5	9,132; p=0,01	3,2298; p=0,199	5,385; p=0,0677	2,392; p=0,302	10,071; p=0,007
М – Костно-мышечная система	p<0,001	p=0,024	p=0,35	p=0,669	p<0,001	p=0,105	p<0,001	p=0,003	9,677; p=0,008	0,883; p=0,643	0,196; p=0,907	3,569; p=0,168	1,828; p=0,401	10,071; p=0,007	22,297; p<0,001
Н – Нервная система	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,25	p<0,001	p=0,045	p<0,001	p=0,044	0,34; p=0,843	0,885; p=0,642	5,078; p=0,079	1,694; p=0,429	22,297; p<0,001	1,301; p=0,522	5,7366; p=0,057
Р – Противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты	p=0,11	p=0,47	p=0,316	p=0,648	p<0,001	p=0,222	p=0,679	p=0,763	p=0,531	p=1	0,562; p=0,755	0,131; p=0,717	0,045; p=0,832	1,301; p=0,522	5,7366; p=0,057
Р – Дыхательная система	p<0,001	p=0,06	p=0,22	p=0,796	p<0,001	p=0,117	p<0,001	p=0,013	p=0,869	p=0,076	2,468; p=0,291	1,031; p=0,598	5,7366; p=0,057	4,453; p=0,108	4,108; p=0,128
С – Препараты для лечения заболеваний органов чувств	p=0,002	p=0,08	p=0,039	p=0,245	p<0,001	p=0,034	p=0,125	p=0,231	p=0,178	p=0,848	p=0,835	p=0,308	0,628; p=0,428	4,453; p=0,108	4,108; p=0,128
У – Прочие препараты	p=0,001	p=0,08	p=0,09	p=0,485	p<0,001	p=0,051	p=0,021	p=0,076	p=0,467	p=0,606	p=0,848	p=0,625	p=0,461	4,108; p=0,128	4,108; p=0,128
Все остальные группы	p<0,001	p=0,48	p<0,001	p=0,563	p<0,001	p=0,309	p<0,001	p=0,267	p<0,001	p<0,001	p=0,724	p=0,028	p=0,126	p=0,102	4,108; p=0,128

Таблица 3 – Распределение случаев развития нежелательных реакций по гендерному признаку для группы «J» (противомикробные препараты для системного применения)

АТХ группа	Мужской пол		Женский пол		Информация о половой принадлежности пациента отсутствует		Общее количество случаев развития НР	% случаев от общего количества случаев НР на препараты группы «J» (95% ДИ)
	абс. количество случаев	% (95%ДИ)	абс. количество случаев	% (95% ДИ)	абс. количество случаев	% (95% ДИ)		
J01 – Противомикробные средства для системного применения	800	41,24 (39,0–43,5)	1120	57,73 (55,5–60,0)	20	1,03 (0,0–3,3)	1940	67,74 (65,9–69,6)
J02 – Противогрибковые препараты для системного применения	11	45,83 (25,8–65,8)	13	54,17 (34,2–74,2)	0	0,0 (0,0–20)	24	0,84 (0–2,7)
J04 – Препараты, активные в отношении микобактерий	85	57,43 (49,4–65,5)	62	41,89 (33,8–49,9)	1	0,68 (0–8,7)	148	5,17 (3,3–7,0)
J05 – Противовирусные средства для системного применения	221	32,99 (29,2–36,8)	355	52,99 (49,2–56,8)	94	14,03 (10,2–17,8)	670	23,39 (21,6–25,2)
J06 – Иммунные сыворотки и иммуноглобулины	15	46,88 (29,6–64,2)	17	53,12 (35,8–70,4)	0	0,0 (0,0–17,3)	32	1,12 (0,0–2,9)
J07 – Вакцины	30	60,0 (46,1–73,9)	15	30,0 (16,1–43,9)	5	10,0 (0,0–23,9)	50	1,75 (0,0–3,6)
ИТОГО	1162	40,57 (38,7–42,4)	1582	55,24 (53,4–57,1)	120	4,19 (2,4–6,0)	2864	100

Таблица 4 – Межгрупповые отличия АТХ подгрупп группы «J» по половому признаку

	J01	J02	J04	J05	J06	J07	Все остальные группы
X ² и уровень значимости критерия							
J01 – Противомикробные средства для системного применения		0,421; p=0,81	14,777; p<0,001	203,31; p<0,001	0,688; p=0,709	41,899; p<0,001	150,65; p<0,001
J02 – Противогрибковые препараты для системного применения	p=0,752		1,374; p=0,503	4,517; p=0,104	0,006; p=0,938	5,49; p=0,064	1,1842; p=0,553
J04 – Препараты, активные в отношении микобактерий	p<0,001	p=0,379		40,908; p<0,001	1,5; p=0,472	12,124; p=0,002	20,566; p<0,001
J05 – Противовирусные средства для системного применения	p<0,001	p=0,072	p<0,001		6,242; p=0,044	15,073; p<0,001	215,32; p<0,001
J06 – Иммунные сыворотки и иммуноглобулины	p=0,705	p=1	p=0,446	p=0,023		6,486; p=0,039	1,699; p=0,428
J07 – Вакцины	p<0,001	p=0,08	p=0,004	p<0,001	p=0,04		14,702; p<0,001
Все остальные группы	p<0,001	p=0,818	p<0,001	p<0,001	p=0,568	p<0,001	

Точный тест Фишера (уровень значимости)

Таблица 5 – Распределение случаев развития нежелательных реакций по гендерному признаку для группы «С» – сердечно-сосудистая система

АТХ группа	Мужской пол		Женский пол		Информация о половой принадлежности пациента отсутствует		Общее количество случаев развития НР	% количества случаев развития НР при применении отдельных групп ЛС (95% ДИ)
	абс. количество случаев	% (95% ДИ)	абс. количество случаев	% (95% ДИ)	абс. количество случаев	% (95% ДИ)		
C01 – Препараты для лечения заболеваний сердца	67	47,18 (39,0–55,4)	71	50,00 (41,8–58,2)	4	2,82 (0,0–11,0)	142	17,51 (14,1–21,0)
C02 – Антигипертензивные препараты	0	0,00 (0,0–97,9)	1	100,00 (2,0–197,9)	0	0,00 (0,0–97,9)	1	0,12 (0,0–3,6)
C03 – Диуретики	4	25,00 (0,5–49,5)	12	75,00 (50,5–99,5)	0	0,00 (0,0–24,5)	16	1,97 (0,0–5,4)
C04 – Периферические вазодилататоры	29	32,58 (22,2–43,0)	60	67,42 (57,0–77,8)	0	0,00 (0,0–10,4)	89	10,97 (7,5–14,4)
C05 – Ангиопротекторы	25	36,76 (24,9–48,6)	43	63,24 (51,4–75,1)	0	0,00 (0,0–11,9)	68	8,38 (4,9–11,8)
C07 – Бета-блокаторы	17	31,48 (18,1–44,8)	37	68,52 (55,2–81,9)	0	0,00 (0,0–13,3)	54	6,66 (3,2–10,1)
C08 – Блокаторы кальциевых каналов	22	21,78 (12,0–31,5)	79	78,22 (68,5–88,0)	0	0,00 (0,0–9,8)	101	12,45 (9,0–15,9)
C09 – Препараты, влияющие на РААС	91	29,93 (24,3–35,6)	213	70,07 (64,4–75,7)	0	0,00 (0,0–5,6)	304	37,48 (34,0–40,9)
C10 – Гиполипидемические препараты	10	27,78 (11,4–44,1)	26	72,22 (55,9–88,6)	0	0,00 (0,0–16,3)	36	4,44 (1,0–7,9)
ИТОГО	265	32,68 (29,2–36,1)	542	66,83 (63,4–70,3)	4	0,49 (0,0–3,9)	811	100

Примечание: ДИ – доверительный интервал; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Таблица 6 – Межгрупповые отличия подгрупп группы «С» (сердечно-сосудистая система) по половому признаку

	C01	C02	C03	C04	C05	C07	C08	C09	C10	Все остальные группы
X ² и уровень значимости критерия										
C01 – Препараты для лечения заболеваний сердца		0,993; p=0,609	3,736; p=0,154	8,239; p=0,016	4,538; p=0,103	6,206; p=0,045	20,855; p<0,001	22,812; p<0,001	6,1166; p=0,047	37,229; p<0,001
C02 – Антигипертензивные препараты	p=1		0,327; p=0,567	0,481; p=0,488	0,577; p=0,448	0,456; p=0,5	0,278; p=0,598	0,427; p=0,514	0,381; p=0,537	0,497; p=0,78
C03 – Диуретики	p=0,175	p=1		0,362; p=0,547	0,793; p=0,373	0,247; p=0,619	0,083; p=0,774	0,177; p=0,674	0,043; p=0,835	0,538; p=0,764
C04 – Периферические вазодилататоры	p=0,013	p=1	p=0,771		0,299; p=0,585	0,019; p=0,891	2,811; p=0,094	0,228; p=0,633	0,276; p=0,599	0,498; p=0,779
C05 – Ангиопротекторы	p=0,106	p=1	p=0,56	p=0,614		0,372; p=0,542	4,544; p=0,033	1,21; p=0,272	0,851; p=0,356	0,889; p=0,641
C07 – Бета-блокаторы	p=0,044	p=1	p=0,761	p=1	p=0,57		1,758; p=0,185	0,052; p=0,819	0,141; p=0,707	0,335; p=0,846
C08 – Блокаторы кальциевых каналов	p<0,001	p=1	p=0,752	p=0,103	p=0,037	p=0,244		2,5; p=0,114	0,532; p=0,465	6,997; p=0,03
C09 – Препараты, влияющие на РААС	p<0,001	p=1	p=0,785	p=0,695	p=0,311	p=0,872	p=0,125		0,072; p=0,789	4,278; p=0,118
C10 – Гиполипидемические препараты	p=0,063	p=1	p=1	p=0,674	p=0,391	p=0,816	p=0,495	p=0,85		0,626; p=0,731
Все остальные группы	p<0,001	p=1	p=0,63	p=1	p=0,648	p=0,91	p=0,027	p=0,12	p=0,657	

Примечание: РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Таблица 7 – Распределение случаев развития нежелательных реакций по гендерному признаку группы «N» – нервная система

АТХ группа	Мужской пол		Женский пол		Информация о половой принадлежности пациента отсутствует		Общее количество случаев развития НР	% случаев от общего количества случаев НР на препараты группы «N» (95% ДИ)
	абс. количество случаев	% (95% ДИ)	абс. количество случаев	% (95% ДИ)	абс. количество случаев	% (95% ДИ)		
N01 – Анестетики	57	40,71 (32,4–49,0)	80	57,14 (48,9–65,4)	3	2,14 (0,0–10,4)	140	19,07 (15,5–22,7)
N02 – Анальгетики	99	51,30 (44,2–58,3)	94	48,70 (41,7–55,8)	0	0,00 (0,0–7,1)	193	26,29 (22,7–29,9)
N03 – Противосудорожные препараты	14	31,82 (17,0–46,6)	29	65,91 (51,1–80,7)	1	2,27 (0,0–17,0)	44	5,99 (2,4–9,6)
N04 – Противопаркинсонические препараты	2	50,00 (1,0–98,9)	2	50,00 (1,0–98,9)	0	0,00 (0,0–49,0)	4	0,54 (3,1–4,2)
N05 – Психолептики	71	44,65 (36,9–52,4)	88	55,35 (47,6–63,1)	0	0,00 (0,0–7,8)	159	21,66 (18–25,3)
N06 – Психоаналептики	53	44,92 (35,9–53,9)	64	54,24 (45,2–63,3)	1	0,85 (0,0–9,9)	118	16,08 (12,5–19,7)
N07 – Другие препараты для лечения заболеваний нервной системы	32	42,11 (30,9–53,3)	42	55,26 (44,0–66,5)	2	2,63 (0,0–13,9)	76	10,35 (6,7–14,0)
ИТОГО	328	44,69 (41,1–48,3)	399	54,36 (50,7–58,0)	7	0,95 (0,0–4,6)	734	100

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Таблица 8 – Межгрупповые отличия отдельных подгрупп группы «N» по половому признаку

	N01	N02	N03	N04	N05	N06	N07	Все остальные группы
X ² и уровень значимости критерия								
N01 – Анестетики		7,18; p=0,028	1,123; p=0,57	0,202; p=0,904	3,72; p=0,156	1,055; p=0,59	0,105; p=0,949	3,422; p=0,181
N02 – Анальгетики	0,02		9,281; p=0,01	0,003; p=0,959	1,54; p=0,215	2,69; p=0,261	6,489; p=0,039	6,6; p=0,037
N03 – Противосудорожные препараты	0,559	0,009		0,598; p=0,741	5,637; p=0,06	2,617; p=0,27	1,317; p=0,518	3,737; p=0,154
N04 – Противопаркинсонические препараты	1	1	0,63		0,045; p=0,832	0,069; p=0,967	0,18; p=0,914	0,078; p=0,962
N05 – Психолептики	0,183	0,239	0,066	1		1,364; p=0,506	4,26; p=0,119	1,972; p=0,373
N06 – Психоаналептики	0,653	0,233	0,212	1	0,651		1,044; p=0,593	1,57; p=0,456
N07 – Другие препараты для лечения заболеваний нервной системы	0,96	0,045	0,545	1	0,174	0,691		2,642; p=0,267
Все остальные группы	0,148	0,042	0,121	1	0,521	0,681	0,239	

Точный тест Фишера (уровень значимости)

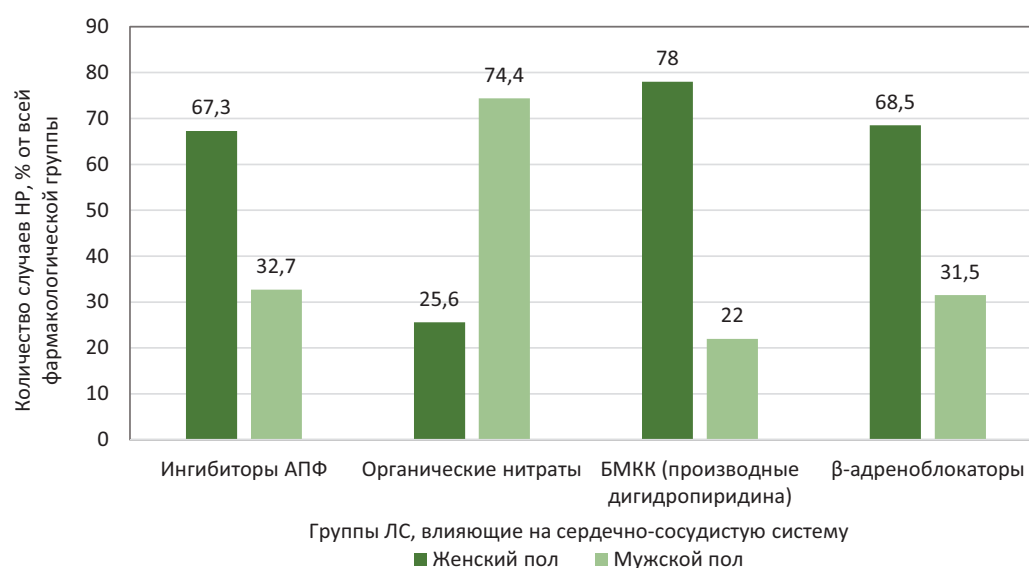


Рисунок 2 – Распределение случаев развития нежелательных реакций по гендерному признаку для группы средств, влияющих на ССС (группа «J01»)

Примечание. НР – нежелательные реакции; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов.

Сравнительный анализ различий в частоте развития НР при применении комбинированных ЛС, содержащих ингибиторы АПФ и тиазидные диуретики, позволил определить, что соотношение НР у пациентов женского и мужского пола составило 75% (95% ДИ: 62,3–87,7%) (45 случаев) и 25% (95% ДИ: 12,3–37,7%) (15 случаев). Среди препаратов для лечения заболеваний сердца преобладали случаи развития НР на группу органических нитратов (43 случая). В этой фармакологической группе случаи НР чаще наблюдались у пациентов мужского пола (32 случая), чем у женского (11 случаев), т.е. 74,4% (95% ДИ: 59,5–89,4%) и 25,6% (95% ДИ: 10,6–40,1%) соответственно.

Изучение НР, обусловленных применением группы блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), позволило выявить абсолютное преобладание случаев развития НР на производные дигидропиридинового ряда (100 случаев, 99% от общего количества случаев НР на БМКК), большинство из которых наблюдались у пациентов женского пола (78 случаев).

Соотношение случаев развития НР при применении группы «С07» – бета-блокаторы, в соответствии с гендерными особенностями, составило 68,5% (37 случаев; 95% ДИ: 62,9–91,2%) и 31,5% (11 случаев; 95% ДИ: 8,8–37,1%) для пациентов женского и мужского пола.

Распределение карт-извещений о НР (по полу) основных фармакологических групп лекарственных средств, влияющих на ССС, представлено на рисунке 2.

Третье место по частоте развития НР среди карт-извещений, зарегистрированных в базе данных ARCADE, заняли препараты, влияющие на функции нервной системы. Большее количество НР при этом было обусловлено введением препаратов группы «N02» – анальгетики (193 случая). Обращает на себя внимание тот факт, что для всей группы анальгетиков преобладающее количество случаев НР было зафиксировано у

мужчин (99 против 94 случаев у женщин), что отличает эту группу от остальных проанализированных.

В 159 случаях НР были связаны с применением группы «N05» – психолептики, среди которых преобладали случаи развития НР у пациентов женского пола (88 случаев). С введением пациентам местных анестетиков (группа N01) было ассоциировано 140 случаев нежелательных реакций, 80 из которых наблюдались у пациентов женского пола. Распределение всех нежелательных последствий, обусловленных применением средств, влияющих на функции нервной системы, по половому признаку представлено в таблице 7.

Среди анальгетиков наибольшее количество НР было вызвано ненаркотическими анальгетиками группы анилидов (93 случая). Распределение случаев НР по половому признаку в представленной группе было следующим: в 51 случае НР наблюдались у пациентов мужского пола, а в 42 – у пациентов женского пола, что составило соответственно 54,8% (95% ДИ: 44,7–65,0%) и 45,2% (95% ДИ: 35,0–55,3%) случаев (табл. 8).

В группе «N05» (психолептики) большинство НР были связаны с применением антипсихотических препаратов (126 случаев, 79,2% (95% ДИ: 71,5–87,0%) от всей группы N05). Лидерами по частоте развития НР в изучаемой группе были производные бутирофенона (28 случаев) и производные фенотиазина с пиперазиновой структурой (23 случая). Важно отметить, что НР при применении данных групп чаще наблюдались у пациентов мужского пола, что было также характерно и для всей группы антипсихотических препаратов (мужчины – 52,3%, женщины – 47,7%). Для всех остальных групп ЛС, влияющих на функции нервной системы, гендерспецифические различия были обусловлены преобладанием риска развития НР при их применении у пациентов женского пола.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о более высокой частоте развития НР у пациентов женского пола во всех группах ЛС, распределенных в соответствии с АТХ-классификацией. Учитывая особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛС у пациентов женского пола, полученные данные подтверждают более высокий риск развития НР ЛС у данной категории лиц [16, 17].

Изучение группы ЛС, влияющих на функции ССС, позволило выявить высокую частоту развития НР на препараты группы ингибиторов АПФ в виде монопрепаратов и комбинаций с тиазидными диуретиками. Полученные нами данные сопоставимы с данными, представленными Rydberg D.M. и соавт. [17], в которых соотношение пациентов женского и мужского пола с зарегистрированными случаями НР на препараты группы ингибиторов АПФ составило 51,6% и 48,4% соответственно, а на комбинации с тиазидными диуретиками ЛС – 56,4% и 43,6% соответственно [17]. Данные обзора литературы, изучающего особенности развития НР у пациентов разного пола при применении препаратов группы ингибиторов АПФ, позволили выявить возможные причины высокой частоты развития НР у женщин, среди которых следует выделить более выраженное влияние генетических полиморфизмов рецепторов брадикинина и генов ABO, связанных с уровнем АПФ и риском развития кашля на фоне применения ингибиторов АПФ, а также влияние изменяющихся в течение менструального цикла уровня половых гормонов на РААС [18]. В экспериментальных моделях андрогены стимулируют РААС, тогда как эстрогены и прогестерон снижают активность ренина в плазме, активность АПФ и уровень альдостерона [19]. Также имеются данные о более высоком риске развития сухого кашля у пациентов женского пола при применении ингибиторов АПФ, что может быть обусловлено генетическим полиморфизмом брадикининовых рецепторов и ABO генов, связанных с уровнем АПФ в плазме крови [20].

Изучение гендерных особенностей развития НР при применении группы БМКК (производные дигидропиридина), проведенное Rydberg D.M. и соавт. [17], подтвердило полученные нами результаты о преобладании случаев развития НР у пациентов женского пола (59% случаев). Эти данные сопоставимы с результатами изучения безопасности амлодипина в клинической практике, которые выявили высокий риск развития периферических отеков и значитель-

ного влияния данной группы на уровень артериального давления у лиц женского пола на фоне применения амлодипина [21].

Аналогичные результаты по преобладанию частоты случаев развития НР у пациентов женского пола при применении средств, влияющих на ССС, были получены в исследовании, проведенном Национальным центром фармаконадзора Нидерландов и исследовании Yu Y. и соавт. [22], в котором соотношение частоты НР у пациентов женского и мужского пола при использовании антигипертензивных препаратов составило 53,1% и 46,9% соответственно.

Клинические исследования позволили выявить также более высокие риски развития НР у пациентов женского пола при применении препаратов, влияющих на функцию центральной нервной системы (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антидепрессанты) [23, 24].

С результатами нашего исследования, касающегося половых особенностей развития НР при применении противомикробных средств, были сопоставимы данные De Vries и соавт., которые свидетельствуют о более высокой частоте развития НР при применении препаратов групп тетрациклинов, бета-лактамов антибиотиков, кроме пенициллинов, макролидов у лиц женского пола [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение половых особенностей безопасности фармакотерапии, проведенное на основании данных карт-извещений о НР ЛС, зарегистрированных в Республике Крым, подтвердило более высокую вероятность развития нежелательных последствий применения ЛС у пациентов женского возраста. Это может быть обусловлено особенностями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов в организме женщины, психологическими факторами, более частым применением ЛС данной категорией лиц. Однако, несмотря на очевидные физические и физиологические половые отличия, особенности эффективности и безопасности лекарственных препаратов очень редко учитываются при проведении фармакотерапии у лиц женского пола. Осуществление выбора лекарственного препарата с учетом специфических для каждого пола особенностей может привести не только к лучшим результатам лечения, но и к повышению комплаентности пациентов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Матвеев – работа над концепцией и дизайном исследования, обработка результатов;
А.Е. Крашенинников – работа над концепцией исследования, анализ и интерпретация результатов;
Е.А. Егорова – статистическая обработка результатов, написание текста статьи;
Е.И. Коняева – написание текста статьи; Н.В. Матвеева – анализ результатов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ливенцева М. М. Гендерные особенности сердечно-сосудистых заболеваний // Международные Обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – №1. – С. 15–18.
2. Ибрагимова Х.И., Маммаев С.Н., Омарова Д.А. Половые особенности регуляции артериального давления // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, №3. – С. 303–308. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-3-303-308.
3. Abdel-Rahman A.A. Influence of sex on cardiovascular drug responses: role of estrogen // Curr Opin Pharmacol. – 2017. – Vol. 33. – P. 1–5. DOI: 10.1016/j.coph.2017.02.002.
4. Di Pilla M., Bruno R.M., Taddei S., Virdis A. Gender differences in the relationships between psychosocial factors and hypertension // Maturitas. – 2016. – Vol. 2, No.16. – P. 30135–30139. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.06.003.
5. Holm L., Ekman E., Jorsater K. Influence of age, sex and seriousness on reporting of adverse drug reactions in Sweden // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. – 2017. – Vol. 26, No.3. – P. 335–343. DOI: 10.1002/pds.4155.
6. Watson S., Caster O., Rochon P.A., den Ruijter H. Reported adverse reactions in women and men: aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century // EclinicalMedicine. – 2019. – Vol. 17. – Art. ID: 100188. DOI: 10.1016/j.eclinm.2019.10.001.
7. Freire A.C., Basit A.W. Does sex matter? The influence of gender on gastrointestinal physiology and drug delivery // Int. J. Pharmaceutics. – 2011. – Vol. 415, No.1–2. – P. 15–28. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.04.069.
8. Franconi F., Campesi I. Sex impact on biomarkers, pharmacokinetics and pharmacodynamics // Curr Med Chem. – 2017. – Vol. 24, No.24. – P. 2561–2575. DOI: 10.2174/0929867323666161003124616.
9. Mauvais-Jarvis F., Berthold H.K., Campesi I., Carrero J.J., Dakal S., Franconi F., Gouni-Berthold I., Heiman M.L., Kautzky-Willer A., Klein S.L., Murphy A., Regitz-Zagrosek V., Reue K., Rubin J.B. Sex- and Gender-Based Pharmacological Response to Drugs // Pharmacol. Rev. – 2021. – Vol. 73, No.2. – P. 730–762. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000206.
10. Hu R., McDonough A.A., Layton A.T. Functional implications of the sex differences in transporter abundance along the rat nephron: modeling and analysis // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2019. – Vol. 317, No. 6. – P. 1462–1474. DOI: 10.1152/ajprenal.00352.2019.
11. Islam M.M., Iqbal U., Walther B.A., Nguyen P.-A., Li Y.-C., Dubey N.K., Poly T.N., Masud J.H.B., Atique S., Syed-Abdul S. Gender-based personalized pharmacotherapy: a systematic review // Arch. Gynecol Obstet. – 2017. – Vol. 295, No. 6. – P. 1305–1317. DOI: 10.1007/s00404-017-4363-3.
12. Franconi F., Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women: Pharmacological differences between sexes // Br. J. Pharmacol. – 2014. – Vol. 171, No.3. – P. 580–594. DOI: 10.1111/bph.12362.
13. Filipescu D., Ștefan M. Sex and gender differences in anesthesia: Relevant also for perioperative safety? // Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2021. – Vol. 35, No. 1. – P. 141–153. DOI: 10.1016/j.bpa.2020.12.006.
14. Zucker, I., Prendergast, B.J. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women // Biol. Sex Differ. – 2020. – Vol. 11, No. 1 – Art. No.32. DOI: 10.1186/s13293-020-00308-5.
15. Li Q., McDonough A.A., Layton H., Layton A.T. Functional implications of sexual dimorphism of transporter patterns along the rat proximal tubule: modeling and analysis // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2018. – Vol. 315, No.3. – P. 692–700. DOI: 10.1152/ajprenal.00171.2018.
16. Oertelt-Prigion S., Regitz-Zagrosek V. Gender aspects in cardiovascular pharmacology // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2009. – Vol. 2, No. 3. – P. 258–266. DOI: 10.1007/s12265-009-9114-9.
17. Tamargo J., Rosano G., Walther T., Duarte J., Niessner A., Kaski J.C., Ceconi C., Drexel H., Kjeldsen S., Savarese G., Torp-Pedersen C., Atar D., Lewis BS, Agewall S. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs // European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy. – 2017. – Vol. 3, No. 3. – P. 163–182. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvw042.
18. Rydberg D.M., Mejr S., Loikas D., Schenck-Gustafsson K., von Euler M., Malmström R.E. Sex differences in spontaneous reports on adverse drug events for common antihypertensive drugs // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2018. – Vol. 74, No.9. – P. 1165–1173. DOI: 10.1007/s00228-018-2480-y.
19. Sato A., Fukuda S. A prospective study of frequency and characteristics of cough during ACE inhibitor treatment // Clin. Exp. Hypertens. – 2015. – Vol. 37, No. 7. – P. 563–568. DOI: 10.3109/10641963.2015.1026040.
20. Komukai K., Mochizuki S., Yoshimura M. Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2010. – Vol. 24, No. 6. – P. 687–698. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2010.00854.
21. Mas S., Gasso P., Alvarez S., Ortiz J., Sotoca J.M., Francino A., Carne X., Lafuente A. Pharmacogenetic predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: the role of ACE, ABO, and BDKRB2 genes // Pharmacogenet. Genomics. – 2011. – Vol. 21, No. 9. – P. 531–538. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328348c6db.
22. Kalibala J., Pechere-Bertschi A., Desmeules J. Gender differences in cardiovascular pharmacotherapy – the example of hypertension: a mini review // Front Pharmacol. – 2020. – №11. – P. 564. DOI: 10.3389/fphar.2020.00564.
23. Yu Y., Chen J., Li D., Wang L., Wang W., Hongfang L. Systematic Analysis of Adverse Event Reports for Sex Differences in Adverse Drug Events // Sci. Rep. – 2016. – No. 6. – Art. No. 24955. DOI: 10.1038/srep24955.
24. Bigos K.L., Pollock B.G., Stankevich B.A., Bies R.R. Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: An updated review // Gen. Med. – 2009. – Vol. 6, No. 4. – P. 522–543. DOI: 10.1016/j.genm.2009.12.004.
25. Ekhardt C., van Hunsel F., Scholl J., de Vries S., van Puijenbroek E. Sex Differences in Reported Adverse Drug Reactions of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors // Drug Saf. – 2018. – Vol. 41, No. 7. – P. 677–683. DOI: 10.1007/s40264-018-0646-2.
26. De Vries S.T., Denig P., Ekhardt C., Burgers J., Kleefstra N., Mol P.G.M., van Puijenbroek E.P. Sex differences in adverse drug reactions reported to the National Pharmacovigilance Centre in the Netherlands: An explorative observational study // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2019. – Vol. 85, No. 7. – P. 1507–1515. DOI:10.1111/bcp.13923.

АВТОРЫ

Матвеев Александр Васильевич – исполнительный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»; исполнительный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора»; доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, руководитель Учебно-образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ НМИ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. ORCID ID: 0000-0002-6636-3950. E-mail: avmcsmu@gmail.com

Крашенинников Анатолий Евгеньевич – доктор фармацевтических наук, генеральный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора». ORCID ID: 0000-0002-7791-6071. E-mail: anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru

Егорова Елена Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0003-4012-2523. E-mail: elena212007@rambler.ru

Коняева Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0001-5301-8608. E-mail: konyaeva.simferopol@gmail.com

Матвеева Наталья Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры лечебной физкультуры и спортивной медицины, физиотерапии с курсом физического воспитания Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID ID: 0000-0002-0119-8106. E-mail: matveevanatasha@gmail.com

УДК: 616.24-036.12-007.272.272-06:615.371



ЭКОНОМИЧЕСКИЙ УЩЕРБ ОТСУТСТВИЯ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ КАК ФАКТОРА РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Е.А. Орлова¹, И.П. Дорфман¹, А.Р. Умерова^{1,2}, Б.И. Кантемирова¹, М.А. Орлов¹, М.А. Абдуллаев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

² Территориальный орган Федеральной службы по надзору

в сфере здравоохранения по Астраханской области

414040, Россия, г. Астрахань, ул. Коммунистическая, 27

E-mail: eorlova56@mail.ru

Получена 11.12.2021

После рецензирования 16.03.2022

Принята к печати 04.04.2022

Цель. Оценка экономического ущерба (ЭУ) от отсутствия пневмококковой вакцинации, как ведущего фактора риска развития внебольничной пневмонии (ВП) и обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Методом атрибутивной статистики впервые проведена оценка ЭУ отсутствия вакцинации в качестве самостоятельного фактора риска, способствующего развитию ВП и обострений ХОБЛ в Астраханской области за период 2015–2019 гг. Для этого в начале исследования на основе данных литературных источников был определен относительный риск осложнений ХОБЛ, ассоциированных с отсутствием пневмококковой вакцинации. С помощью него и показателей распространенности фактора риска (доли не вакцинированных пациентов с ХОБЛ) рассчитан популяционный атрибутивный риск. Далее определялся ежегодный ЭУ от развития ВП и обострений ХОБЛ. Для оценки рентабельности профилактики осложнений ХОБЛ рассчитаны затраты на вакцинацию вновь зарегистрированных пациентов и определено соотношение этих затрат к среднему ежегодному ЭУ.

Результаты. Снижение доли не вакцинированных пациентов соответствует снижению суммарного ЭУ от осложнений ХОБЛ: с 13,16 млн. рублей до 6,06 млн. рублей за период наблюдения. Расчеты показали, что в связи с увеличением доли вакцинированных пациентов за пятилетний период наблюдения ЭУ, от развития ВП снизился в 2,1 раза, от обострений ХОБЛ в 2,3 раза. Затраты на вакцинацию вновь выявленных случаев ХОБЛ составили 0,63 млн. рублей. Таким образом, для предотвращения ежегодного ЭУ в 3,24 млн рублей государство должно затратить сумму в 5,2 раза меньше.

Заключение. Исследование оценки ЭУ, обусловленного фактором риска – отсутствием пневмококковой вакцинации, показало, что его устранение снижает риск обострений ХОБЛ и развития ВП, а также связанного с ними ЭУ. Сокращение экономических затрат системы здравоохранения при существенно меньших затратах на проведение вакцинации обеспечивает экономическую целесообразность этой профилактической меры.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; внебольничная пневмония; относительный риск; популяционный атрибутивный риск; экономический ущерб; пневмококковая вакцинация

Список сокращений: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ВП – внебольничная пневмония; ПИ – пневмококковая инфекция; ПВ – пневмококковая вакцинация; ФР – фактор риска; ОР – относительный риск; ПАР – популяционный атрибутивный риск; П – доля лиц в популяции, которые подвергаются воздействию ФР; ЭУ – экономический ущерб; ПЗ – прямые затраты; АО – Астраханская область; РКИ – рандомизированные клинические исследования; ОМС – обязательное медицинское страхование.

Для цитирования: Е.А. Орлова, И.П. Дорфман, А.Р. Умерова, Б.И. Кантемирова, М.А. Орлов, М.А. Абдуллаев. Экономический ущерб от отсутствия пневмококковой вакцинации как фактора риска осложнений хронической обструктивной болезни легких. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):187-197. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-187-197

© Е.А. Орлова, И.П. Дорфман, А.Р. Умерова, Б.И. Кантемирова, М.А. Орлов, М.А. Абдуллаев, 2022

For citation: E.A. Orlova, I.P. Dorfman, A.R. Umerova, B.I. Kantemirova, M.A. Orlov, M.A. Abdullaev. Economic damage of pneumococcal vaccination absence as a risk factor for complications of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2):187-197. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-187-197

ECONOMIC DAMAGE OF PNEUMOCOCCAL VACCINATION ABSENCE AS A RISK FACTOR FOR COMPLICATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

E.A. Orlova¹, I.P. Dorfman¹, A.R. Umerova^{1,2}, B.I. Kantemirova¹, M.A. Orlov¹, M.A. Abdullaev¹

¹ Astrakhan State Medical University

121, Str. Bakinskaya, Astrakhan, Russia, 414000

² Territorial body of Federal State Surveillance Service in Healthcare for Astrakhan Region

27, Kommunisticheskaya Str., Astrakhan, Russia, 414040

E-mail: eorlova56@mail.ru

Received 11 Dec 2021

After peer review 16 March 2022

Accepted 04 Apr 2022

The aim of the article is the evaluation of the economic damage (ED) because of the absence of pneumococcal vaccination as a leading risk factor for the development of community-acquired pneumonia (CAP) and acute exacerbations of a chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. The method of attributive statistics was used for the first time to assess the ED of the vaccination absence as an independent risk factor contributing to the development of CAP and COPD exacerbations in the Astrakhan region for the period of 2015–2019. To do this, at the beginning of the study based on the literature data, a relative risk of COPD complications associated with the absence of pneumococcal vaccination was determined. Using it as a risk factor, prevalence rates (a proportion of non-vaccinated patients with COPD), the population attributable risk (PAR) was calculated. Further, the annual economic damage (ED) from the development of CAP and COPD exacerbations was determined. To assess the cost-effectiveness of the COPD complications prevention, vaccination costs of newly registered patients were calculated and the ratio of these costs to the average annual ED was determined.

Results. A decrease in the non-vaccinated patients' proportion corresponds to the decrease in the total ED from COPD complications: from 13.16 million rubles to 6.06 million rubles during the observation period. The calculations showed that due to the increase in the vaccinated patients' proportion over a five-year observation period, the ED from the CAP development decreased by 2.1 times, from exacerbations of COPD – by 2.3 times. The vaccination costs of newly diagnosed COPD cases amounted to 0.63 million rubles. Thus, to prevent the annual ED of 3.24 million rubles, the sum for the state to spend, should be 5.2 times as small.

Conclusion. A study on the evaluation of the ED due to the risk factor (RF), the pneumococcal vaccination absence, showed that its elimination reduces the risk of acute COPD exacerbations and the development of CAP, as well the ED, as associated with them. Reducing the economic costs of the health care system with significantly lower vaccination costs, makes this preventive measure economically viable.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; community-acquired pneumonia; relative risk; population attributable risk; economic damage; pneumococcal vaccination

Abbreviations: COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CAP – community-acquired pneumonia; PI – pneumococcal infection; PV – pneumococcal vaccination; RF – risk factor; RR – relative risk; PAR population attributable risk; PPRF – proportion of individuals in population exposed to RF; ED – economic damage; DCs – direct costs; AR – Astrakhan region; RCTs – randomized clinical trials; CMI – compulsory medical insurance.

ВВЕДЕНИЕ

К заболеваниям, формирующим структуру летальности, относят сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, злокачественные новообразования и ХОБЛ [1]. По данным ВОЗ, ХОБЛ является третьей причиной смерти во всем мире¹. Среди заболеваний, распространенных по всему миру, ХОБЛ занимает лидирующие позиции по показателям заболеваемости и смертности, что сопрово-

ждается растущей социально-экономической нагрузкой на систему здравоохранения² [2]. Обострения являются неотъемлемой частью данной болезни и обуславливают быстрое прогрессирование заболевания на фоне снижения качества жизни, что ведет к существенным экономическим расходам³ [3–6].

¹ Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). 10 ведущих причин смерти в мире, 2020. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

² Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020, Report. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf.

³ Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>.

Пациенты с тяжелым течением ХОБЛ подвергаются высокому риску внебольничной пневмонии (ВП) [7]. Определяющая роль ХОБЛ в повышении показателей пневмококковой пневмонии подтверждается различными независимыми исследованиями. Например, в Европе заболеваемость данной пневмонией оказалась в 20 раз выше у лиц с ХОБЛ [8, 9].

Официальная статистика⁴ свидетельствует, что каждый год регистрируется 3,37 млн. случаев пневмонии, из которых третья часть требует госпитализации [10]. Обострения ХОБЛ и развитие ВП являются основными причинами обращения пациентов за медицинской помощью. *Streptococcus pneumoniae* часто выступает в качестве этиологического фактора обострения ХОБЛ. Каждое последующее обострение особенно тяжелое, сопровождается госпитализацией пациента, связано с тяжелыми прогнозом в плане выживаемости, поэтому предупреждение инфекционных обострений ХОБЛ представляется критически важным [11, 12]. Приблизительно 80% наиболее тяжелых случаев пневмококковой инфекции (ПИ) обусловлены 20 серотипами пневмококка, большинство из которых входит в состав современных вакцин для профилактики ПИ⁵ [13, 14]. В ходе различных работ было подтверждено, что ПВ пациентов с ХОБЛ уменьшает среди них число госпитализаций, ассоциированных с респираторными вирусными инфекциями. Результаты исследований показали, что после проведения вакцинации пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакциной (ПКВ-13) способность к элиминации пневмококка из мокроты составила 65,6%, а через год снизилась до 6,3% [13, 15, 16].

Таким образом, вакцинация против *Streptococcus pneumoniae* – одна из наиболее эффективных мер профилактики пневмонии и снижения частоты обострений ХОБЛ [17]. Вакцинирование пациентов с ХОБЛ в перспективе позволяет существенно уменьшить экономические затраты бюджета на стационарную и амбулаторную медицинскую помощь, выплаты на листы нетрудоспособности [18, 19].

Предупреждение развития обострений и ВП у пациентов с ХОБЛ является важной стратегией в лечении данной патологии. Для этого необходимо определить ФР, на которые можно воздействовать для снижения развития и частоты обострений. В настоящее время, в качестве основных ФР, способствующих развитию тяжелых обострений ХОБЛ, традиционно выделяют: курение, профессиональные вредные факторы, загрязнение воздуха, избыточное потребление алкоголя, респираторные инфекции, а также их сочетание [20, 21]. Важной тенденцией является оценка эконо-

мического ущерба, обусловленного воздействием различных ФР. Так, специалисты McKensy&Company показали, что в мире экономический ущерб от курения и ожирения сопоставим с ущербом от всех войн, терроризма и вооруженных конфликтов [22].

В мире широко освещен анализ ЭУ различных ФР ХОБЛ [1, 18, 23, 24]. Детальный мониторинг зарубежных и отечественных исследований данной проблемы показал, что отсутствие вакцинации в качестве самостоятельного ФР, способствующего развитию ВП и обострений ХОБЛ, ранее не рассматривалось.

ЦЕЛЬ. Оценка ЭУ от ФР, представленного отсутствием пневмококковой вакцинации у пациентов с ХОБЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Расчет популяционного атрибутивного риска (ПАР)

На первом этапе исследования, согласно данным литературы, был определен относительный риск (ОР) развития обострений ХОБЛ и заболеваемости ВП, ассоциированных с отсутствием ПВ в качестве ФР. Для этого в доступных базах данных (Cochrane Library, PubMed, российская научно-электронная библиотека eLIBRARY) был проведен поиск исследований по эффективности ПВ в предупреждении развития обострений и ВП у больных с ХОБЛ за период с 2016 по 2021 гг. Поисковые запросы выполнялись на русском и английском языках и включали в себя «пневмококковая вакцинация пациентов с ХОБЛ», «эффективность пневмококковой вакцинации у пациентов с ХОБЛ».

Изначально было идентифицировано 100 источников. Далее проводился их отбор по типу и содержанию публикаций (рис. 1). Были исключены одинаковые публикации, найденные в разных базах данных, работы, не являющиеся оригинальными исследованиями. Также нами не рассматривались публикации, в которых не оценивалась эффективность вакцинации у пациентов с ХОБЛ или посвященные исследованию эффективности применения только пневмококковой полисахаридной 23-валентной вакцины (ППВ-23). Кроме этого исключались исследования, оценивающие эффекты вакцинации у больных с ХОБЛ и коморбидной патологией.

В результате было отобрано 10 исследований [16, 17, 25–32], из которых был выбран Кокрейновский систематический обзор Walters J.A. с соавторами 2017 года [25] как золотой стандарт высококачественной, надежной информации в области доказательной медицины и здравоохранения. Данный обзор включал результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и 2171 пациентов с ХОБЛ. Средний возраст участников составил 66 лет, из которых 67% были мужчинами. У всех участников диагноз ХОБЛ был от среднетяжелой до тяжелой степени тяжести. По сравнению с контрольной, вакцинированная группа имела более низкую вероятность развития ВП (отно-

⁴ European Respiratory Society. European Lung White Book. Lausanne, Switzerland: ERS / European Respiratory Society. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/13_COPD.pdf

⁵ Зверев В.В., Костинов М.П., Магаршак О.О. и др. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 2-е изд., дополн. – М.: МДВ, 2018. – 304 с.

шение шансов (ОШ) 0,62, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,43 до 0,89; шесть исследований, $n = 1372$; уровень достоверности - средний). Число пациентов, нуждающихся в лечении для получения дополнительного благоприятного исхода (NNTB) (предотвращения одного эпизода ВП), составило 19 (95% ДИ от 13 до 52). Вакцинация значительно снижала вероятность обострения ХОБЛ (ОШ 0,60, 95% ДИ от 0,39 до 0,93; четыре исследования, $n = 446$; уровень достоверности: средний). NNTB для предотвращения острого обострения у пациента составил 8 (95% ДИ от 5 до 58).

Далее в соответствие с полученными данными рассчитывался ОР отдельно для развития обострений и ВП у не вакцинированных (1) и вакцинированных (2) пациентов по формуле:

$$OP = \frac{\frac{a}{(a+b)}}{\frac{c}{(c+d)}}, \quad (1)$$

$$OP = \frac{\frac{c}{(c+d)}}{\frac{a}{(a+b)}}, \quad (2)$$

где: ОР – относительный риск; а – количество обострений (ВП) у не вакцинированных пациентов; b – отсутствие обострений (ВП) у не вакцинированных пациентов; с – количество обострений (ВП) у вакцинированных пациентов; d – отсутствие обострений (ВП) у вакцинированных пациентов.

С помощью расчета ОР можно показать силу связи между воздействующим фактором риска и исходом, то есть, во сколько раз увеличивается вероятность обострений и развития ВП от отсутствия вакцинации у пациентов с ХОБЛ. Если развитие обострений ХОБЛ и ВП выше в невакцинированной группе, то ОР будет больше 1, если ниже, то ОР будет меньше 1; если же вероятность в двух группах одинаковая, то их соотношение будет равно 1⁶.

На основании показателей распространенности ФР и показателей ОР был рассчитан ПАР.

Этот показатель отражает дополнительную заболеваемость в популяции, ассоциированную с ФР. Кроме того, с помощью ПАР можно определить долю заболеваемости в популяции, связанную с данным ФР, т.е. добавочную долю популяционного риска. ПАР зависит от того, насколько широко распространены ФР в данной популяции:

$$ПАР = \frac{П_{нв}(ОР - 1)}{П_{нв}(ОР - 1) + 1},$$

где: $П_{нв}$ – доля не вакцинированных лиц в попу-

ляции (подвергшихся воздействию ФР); ОР – относительный риск развития заболевания под влиянием рассматриваемого ФР [33, 34].

Для определения доли лиц, подвергшихся воздействию ФР – отсутствию вакцинации ($П_{нв}$), проведен расчет количества не вакцинированных пациентов к общему числу лиц, страдающих ХОБЛ, зарегистрированных в Астраханской области (АО) за период с 2015–2019 гг.:

$$П_{нв} = \frac{H_1}{H},$$

где: H_1 – количество не вакцинированных больных с ХОБЛ; H – общее количество больных с ХОБЛ.

Общее количество больных ХОБЛ взято из формы государственного статистического наблюдения N12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» по Астраханской области (АО) за период с 2015–2019 гг. Количество вакцинированных пациентов определялось сложением числа ПВ за каждый год с показателем предыдущего года, на основе данных, предоставленных по запросу лечебными учреждениями города и области. Количество не вакцинированных пациентов за год определялось путем вычитания суммы вакцинированных из общего числа больных ХОБЛ за тот же период.

Расчет ЭУ государства при ведении больных с обострением ХОБЛ и ВП, обусловленный ФР

На втором этапе исследования был рассчитан ЭУ государства при ведении больных с обострением ХОБЛ и ВП, обусловленный ФР. Расчет проводился по формуле:

$$ЭУ_{фр} = ПАР_{фр} \times ПЗ,$$

где: $ЭУ_{фр}$ – экономический ущерб от фактора риска; $ПАР_{фр}$ – популяционный атрибутивный риск для каждого анализируемого заболевания, связанного с ФР; ПЗ – прямые затраты на лечение ХОБЛ.

Прямые затраты были рассчитаны в ранее проведенном исследовании «Оценка социально-экономического бремени ХОБЛ за пятилетний период – региональный аспект» [35].

В дальнейшем ЭУ обострений ХОБЛ и ВП суммировался.

Затем мы рассчитали среднее количество вновь выявленных пациентов за промежуток 2015–2019 гг. для определения $ПАР_{фр}$ для новых не вакцинированных пациентов с ХОБЛ.

Используя полученные данные, вычислили ЭУ для впервые выявленных случаев ХОБЛ, подвергшихся воздействию ФР. Расчет проводился по формуле:

$$ЭУ_{фр} = ПАР_{фр} \times ПЗ_{ср},$$

где: $ЭУ_{фр}$ – экономический ущерб от фактора риска; $ПАР_{фр}$ – популяционный атрибутивный риск для каждого анализируемого заболевания, связанного с ФР; $ПЗ_{ср}$ – средние прямые затраты на лечение ХОБЛ за период с 2015–2019 гг.

⁶ Жукова О.В. Применение методов атрибутивной статистики в фармацевтических и медико-биологических исследованиях (таблицы сопряженности): Учебное пособие. – Приволжский исследовательский медицинский университет. – Казань: Общество с ограниченной ответственностью «Бук», 2020. – 76 с.

Таблица 1 – Таблица сопряженности для расчета ОР развития обострений ХОБЛ

Фактор риска	Один эпизод обострения в течение периода от 6 месяцев до 1 года	Отсутствие обострений
Отсутствие вакцинации	608(a)	392(b)
Вакцинация	482(c)	518(d)

Примечание: а – количество обострений у не вакцинированных пациентов, b – отсутствие обострений у не вакцинированных пациентов, c – количество обострений у вакцинированных пациентов; d – отсутствие обострений у вакцинированных пациентов.

Таблица 2 – Таблица сопряженности для расчета ОР развития ВП

Фактор риска	Один эпизод внебольничной пневмонии в течение периода от 6 месяцев до 36 месяцев	Отсутствие внебольничной пневмонии
Отсутствие вакцинации	148(a)	852(b)
Вакцинация	93(c)	907(d)

Примечание: а – количество ВП у не вакцинированных пациентов, b – отсутствие ВП у не вакцинированных пациентов, c – количество ВП у вакцинированных пациентов; d – отсутствие ВП у вакцинированных пациентов.

Таблица 3 – Сведения, необходимые для расчета ПАР ВП и обострений ХОБЛ и их результаты

Показатели	Период					
	2015	2016	2017	2018	2019	Ср. знач.
Число лиц с ХОБЛ	2 869	2788	2721	2913	3180	2894
Заболелаемость ХОБЛ (впервые выявленные случаи)	445	226	266	310	496	369
Вакцинированных ежегодно	333	138	559	617	940	–
Всего вакцинировано	333	471	1030	1647	2587	–
Не вакцинированных	2 536	2317	1691	1266	593	369
Доля не вакцинированных (Пнв)	0,88	0,83	0,62	0,43	0,19	0,13
ПАР ВП	0,34	0,33	0,27	0,20	0,10	0,07
ПАР обострения ХОБЛ	0,19	0,18	0,14	0,10	0,05	0,03

Таблица 4 – Экономический ущерб регионального здравоохранения от ФР – отсутствие вакцинации

Показатели	Период				
	2015	2016	2017	2018	2019
Прямые затраты на ХОБЛ, млн. рублей	24,83	28,14	29,6	32,94	40,39
ЭУ ВП, млн. рублей	8,44	9,29	7,99	6,59	4,04
ЭУ обострения ХОБЛ, млн. рублей	4,72	5,07	4,14	3,29	2,02
ЭУ ВП + Обострение ХОБЛ, млн. рублей	13,16	14,35	12,14	9,88	6,06

Таблица 5 – Анализ чувствительности полученных результатов

Изменение исходных параметров	Показатели										
	25%	20%	15%	10%	5%	базовый вариант	5%	10%	15%	20%	25%
Изменение цены вакцины, рублей	1275	1360	1445	1530	1615	1700	1785	1870	1955	2040	2125
Изменение количества человек	277	295	314	332	351	369	387	406	424	443	461
Изменение стоимости вакцинации, млн. рублей	0,47	0,50	0,53	0,56	0,60	0,63	0,66	0,69	0,70	0,75	0,78
Изменение экономического ущерба, млн. рублей	2,43	2,59	2,75	2,92	3,08	3,24	3,40	3,56	3,73	3,89	4,05

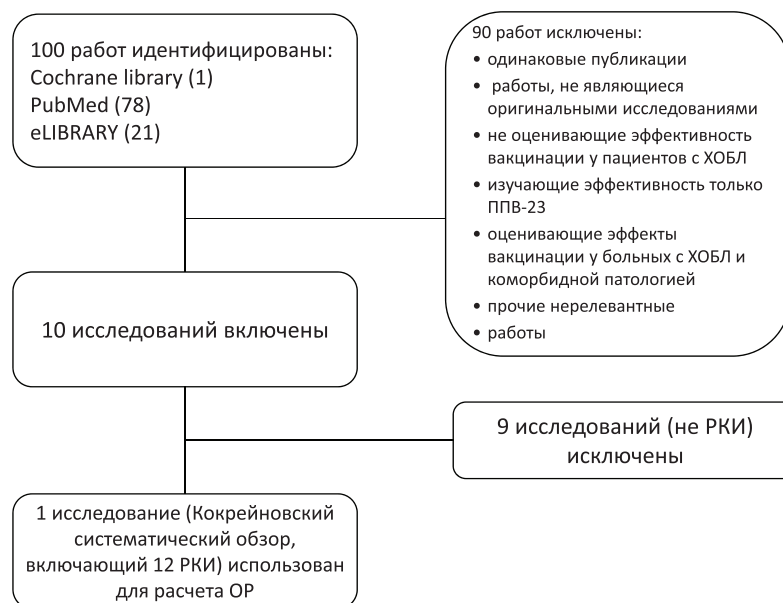


Рисунок 1 – Методика отбора исследований

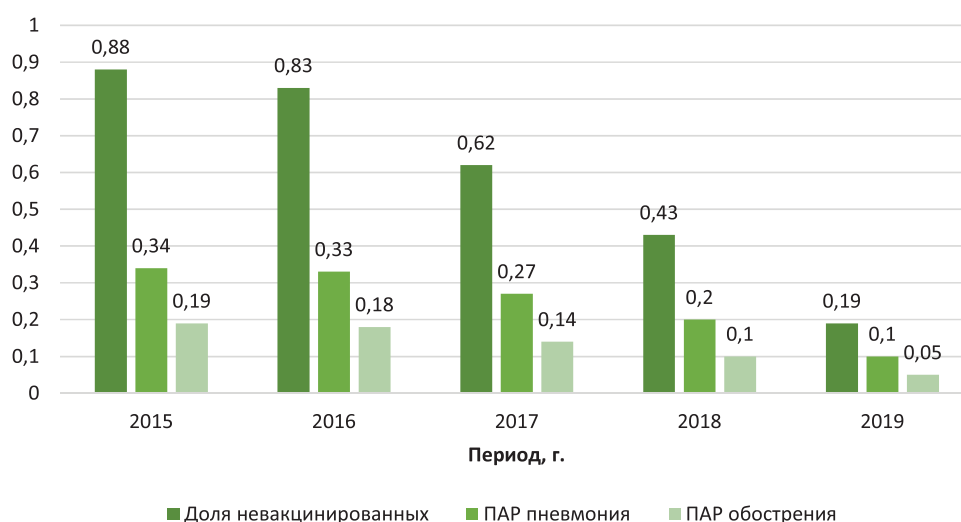


Рисунок 2 – Соотношение доли не вакцинированных пациентов с ХОБЛ к ПАР развития пневмоний и обострений ХОБЛ

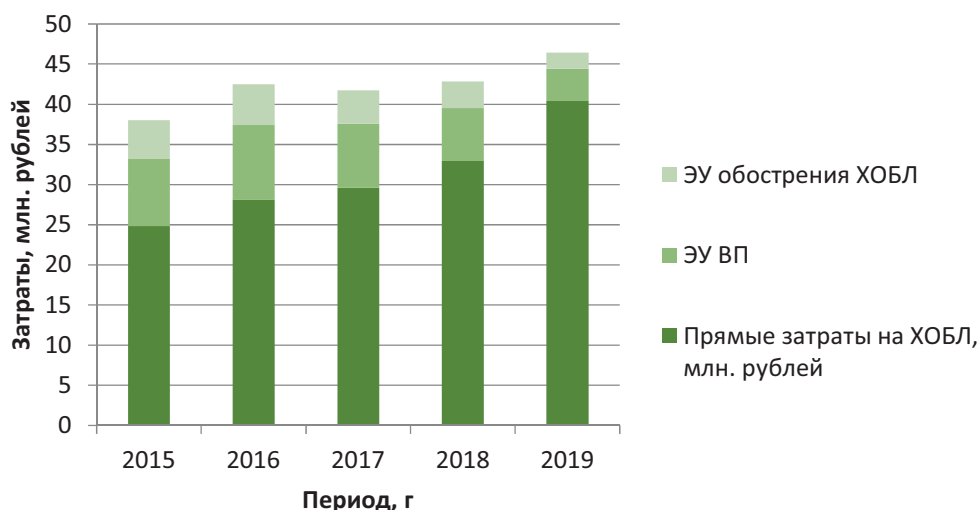


Рисунок 3 – Соотношение прямых затрат на ХОБЛ и ЭУ от обострений и ВП

Определение экономической выгоды пневмококковой вакцинации впервые выявленных случаев ХОБЛ

На третьем этапе исследования был проведен расчет стоимости пневмококковой вакцинопрофилактики для пациентов, у которых впервые выявленная ХОБЛ. Расчет проводился по формуле [36]:

$$\text{Cost}_{\text{вп}} = \text{Cost}_{\text{лп}} \times N,$$

где: $\text{Cost}_{\text{вп}}$ – стоимость вакцинопрофилактики; $\text{Cost}_{\text{лп}}$ – стоимость лекарственного препарата (вакцины); N – количество пациентов, которых необходимо привить.

Стоимость вакцины учитывалась по результатам конкурсных торгов по закупкам пневмококковых вакцин, проведенных региональным Министерством здравоохранения. Стоимость ПКВ-13 «Превенар 13» оставалась без изменений за весь исследуемый период и соответствовала 1700 рублей⁷.

Далее рассчитывалось соотношение затрат на пневмококковую вакцинацию для пациентов с впервые выявленной ХОБЛ и среднего возможного ежегодного ЭУ от возникновения обострений ХОБЛ и ВП.

Анализ чувствительности полученных результатов исследования

Итогом проведенного исследования был анализ чувствительности полученных результатов исследования с целью определения их устойчивости к изменению исходных параметров. Для этого проведен однофакторный анализ чувствительности с вариацией цены пневмококковой вакцины и количества пациентов путем последовательного их увеличения на 25% с шагом в 5%.

Работа с данными и их статистическая обработка проводились с использованием программы MS Excel 10.0 (Microsoft Office 2010, США). Для статистической обработки данных использовалась методика популяционной атрибутивной статистики; ОР, ПАР.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании данных систематического обзора для расчета ОР были составлены таблицы сопряженности (табл. 1, 2).

В соответствии с программой исследования, нами были рассчитаны и проанализированы ОР развития обострений ХОБЛ у вакцинированных и не вакцинированных ПВ пациентов.

$$\text{ОР не вакцинированных} = [608/(608+392)]/[482/(482+518)]=1,26$$

$$\text{ОР вакцинированных} = [482/(482+518)]/[608/(608+392)]=0,79$$

ОР развития обострений ХОБЛ у не вакцинированных пациентов ХОБЛ, полученный на основании

результатов систематического обзора, составил 1,26 против 0,79 у вакцинированных пациентов. Относительный риск является отношением риска возникновения обострения ХОБЛ у лиц, подвергшихся воздействию фактора риска (не вакцинированных) по отношению к сравнительной группе (вакцинированных).

Следующим этапом был рассчитан ОР развития ВП у вакцинированных и не вакцинированных ПВ пациентов ХОБЛ.

$$\text{ОР не вакцинированных} = [148/(148+852)]/[93/(93+907)]=1,59$$

$$\text{ОР вакцинированных} = [93/(93+907)]/[148/(148+852)]=0,62$$

Соответственно, ОР развития ВП у не вакцинированных пациентов с ХОБЛ составил 1,59 против 0,62 у вакцинированных.

Полученные значения могут измениться при расчете на другой выборке, для этого необходимо определить, насколько существенны будут данные изменения. Для подтверждения результатов ОР обеих групп пациентов нами был рассчитан доверительный интервал (ДИ). ДИ ОР обострений при ХОБЛ (95% ДИ) составил 1,163–1,368. Для показателя ОР развития ВП, (95% ДИ) равен 1,247–2,031, что подтверждает статистическую значимость полученных результатов.

Таким образом, проведенный расчет ОР демонстрирует, что не вакцинированные пациенты с ХОБЛ имеют в 1,26 и 1,59 раза больший шанс развития обострения или ВП соответственно.

Результаты ОР, полученные на основе данных пациентов с ХОБЛ из систематического обзора, позволили нам создать расчетную модель с помощью, которой мы можем оценить ФР в региональной популяции.

Для того, чтобы оценить риск в популяции необходимо знать с какой частотой члены рассматриваемой популяции подвергаются воздействию ФР. Наше исследование проводилось на основе сведений о заболеваемости ХОБЛ, зарегистрированной у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинских организаций АО. Нами были рассчитаны ПАР ВП и обострения ХОБЛ за период 2015–2019 гг.: Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таким образом, за исследуемый период, со снижением доли не вакцинированных ПВ пациентов ХОБЛ, уменьшается популяционный риск развития ВП и обострения ХОБЛ, что отражено на рисунке 2.

Располагая показателями ПАР за исследуемый период, мы провели оценку затрат системы регионального здравоохранения на лечение ВП и обострений ХОБЛ в виде ЭУ.

Структура прямых затрат системы здравоохранения АО за период 2015–2019 гг. по обязательному медицинскому страхованию (ОМС) включала прямые медицинские затраты на госпитализацию, амбулаторное лечение, вызовы скорой и неотложной

⁷ Карточка контракта закупки Министерства здравоохранения АО № 2301506815919000378. Доступно на: <https://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/document-info.html?reestrNumber=2301506815919000378>.

медицинской помощи. В целях исследования мы экстраполировали расчеты прямых затрат (табл. 4) из ранее проведенного исследования по оценке экономического бремени ХОБЛ в АО [35].

Получив все необходимые данные, были рассчитаны ЭУ от ФР в соответствии с программой исследования. Результаты представлены в таблице 4.

Расчеты показали, что, в связи с уменьшением доли невакцинированных пациентов за пятилетний период наблюдения ЭУ от ФР, обусловленного ВП, снизился в 2,1 раза, от обострений ХОБЛ в 2,3 раза (рис. 3).

Учитывая, что каждый год выявляются новые случаи ХОБЛ, данных пациентов можно рассматривать как группу риска для возникновения обострений и ВП в связи с отсутствием у них ПВ. Среднее значение не вакцинированных ПВ вновь выявленных пациентов позволяет рассчитать средний ежегодный ЭУ от возникновения обострений от ХОБЛ и ВП. В связи с этим мы проанализировали количество впервые выявленных случаев ХОБЛ за период проведения исследования. Среднее количество вновь выявленных пациентов за промежуток 2015–2019 гг. составило 369 случаев $\pm$ 124 (от 245 до 493). Среднее количество пациентов с ХОБЛ за тот же период составило 2894. Затем была рассчитана доля не вакцинированных к средней величине общего количества больных ХОБЛ за исследуемый период, которая составила 0,13 или 13%. Были определены ПАР ВП и обострений ХОБЛ, составившие 0,07 (7%) и 0,03 (3%), соответственно. Средние ПЗ на ХОБЛ рассчитаны как средняя величина за 5 исследуемых лет, составившая $31,18 \pm 4,4$ млн. рублей. На основе полученных результатов был определен ЭУ равный: 2,22 млн. рублей от ВП и 1,02 млн. рублей от обострений ХОБЛ. Суммарно этот ущерб составил 3,24 млн. рублей. Далее мы рассчитали затраты на вакцинацию вновь выявленных случаев ХОБЛ, которые составили: 627300 рублей (от 416500 до 838100 рублей). Таким образом, для предотвращения ежегодного экономического ущерба в 3,24 млн. рублей государство должно затратить сумму в 5,2 раз меньше.

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость полученных результатов к изменению исходных параметров. Если стоимость вакцинации увеличить на 25% (причем как за счет увеличения цены вакцины, так и за счет количества вакцинированных), то показатели не выйдут за рамки показателей экономического ущерба, обусловленного отсутствием вакцинации (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость ХОБЛ среди взрослого населения Российской Федерации демонстрирует неуклонный рост, отражая тем самым мировые тенденции. Прирост показателя заболеваемости за 2007–2017 гг.

составил 16,5%⁸. Как показали результаты исследования SUPPORT⁹, в России пациентов с частыми обострениями свыше 50%. Высокий риск обострений и развития ВП у пациентов с ХОБЛ определяют важность профилактики осложнений этого заболевания. ФР вносят значительный вклад в прогрессирование и утяжеление ХОБЛ, поэтому изучение ФР играет важную роль в эффективном распределении ресурсов на профилактику и лечение ХОБЛ органами здравоохранения. В исследованиях ХОБЛ существенное внимание уделяется таким ФР как курение, избыточное употребление алкоголя, низкая физическая активность и др. [1]. Так в заболеваемость и смертность от ХОБЛ наибольший вклад вносят: курение (9,6%), артериальная гипертензия (24%), избыточное употребление алкоголя (9%), низкая физическая активность (16%) [1]. Эти работы выполняются как в отечественных, так и в зарубежных исследованиях [37, 38]. Так в исследованиях Жуковой О.В. с соавторами показано влияние курения на обострение ХОБЛ [37]. В другой работе этого автора предпринята попытка связать риск развития ВП у пациентов с ХОБЛ с приемом ингаляционных глюкокортикостероидов. Также показана тенденция увеличения развития ВП у пациентов с ХОБЛ на фоне сердечно – сосудистых заболеваний [23]. Вероятность возникновения ХОБЛ на фоне воздействия профессиональных вредных факторов, таких как пары газов и пыль, была продемонстрирована в мета-анализе, проведенном учеными Российской Федерации, Казахстана и Азербайджана [20]. В работе Khalid F. с соавт. [39] ФР ранней ХОБЛ у латиноамериканцев в возрасте до 50 лет (7565 чел.) были определены как астма (ПАР – 26.5%), курение (21.4%), хронический синусит (6,7%). Целью исследования Шульмина А.В. с соавт. было изучение затрат, связанных с табакоассоциированными заболеваниями, в том числе с ХОБЛ [24].

В соответствии с данными исследования эффективности ПВ «Городского пульмонологического центра» г. Челябинска за 2012-2015 гг. вакцинация обеспечила семикратное снижение количества госпитализаций с сохранением и через 3 года наблюдения в сравнении с группой контроля [31]. Пневмококки часто выступают в качестве этиологического фактора обострений и развития пневмонии у пациентов, страдающих ХОБЛ, что представляет интерес в изучении отсутствия ПВ как самостоятельного ФР. При проведении информационного поиска в доступных базах (Cochrane Library, PubMed, e-LIBRARY) не

⁸ Хроническая обструктивная болезнь легких как социально значимое заболевание. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (Москва, 17 октября 2018 г.). – стр. 54–60. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/73b/GSK.pdf>.

⁹ XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: время инноваций // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 5. – С. 632–634. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/73b/GSK.pdf>.

было отмечено исследований, в которых отсутствие ПВ рассматривалось как ФР осложнений ХОБЛ.

В соответствии с разработанной программой исследования, на основании данных систематического обзора с использованием метода атрибутивной статистики, был рассчитан ОР осложнений ХОБЛ, для определения доли лиц в региональной популяции, связанной с изучаемым ФР за период 2015–2019 гг. За пятилетний период наблюдения отмечалось снижение ПАР: при ВП с 34 до 10%, а при обострениях ХОБЛ - с 19 до 5%. В процессе расчета ПАР наблюдалась положительная тенденция уменьшения популяционного риска осложнений ХОБЛ на фоне увеличения числа вакцинированных пациентов. Снижение доли не вакцинированных пациентов соответствует снижению суммарного экономического ущерба от осложнений ХОБЛ: с 13,16 млн. рублей до 6,06 млн. рублей за период наблюдения. Для оценки рентабельности профилактики осложнений ХОБЛ, было рассчитано соотношение среднего количества не вакцинированных вновь выявленных пациентов к среднему ежегодному экономическому ущербу. Расчет средних затрат на ПВ показал, что расходы, необходимые для предотвращения действия ФР, будут в 5,2 раза меньше возможного ежегодного ЭУ. Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что пневмококковая вакцинопрофилактика является действенным методом в сокращении расходов здравоохранения, связанных с лечением осложнений ХОБЛ.

Ограничения исследования

При анализе вклада ФР в развитие осложнений ХОБЛ были использованы литературные данные, с помощью которых был определен ОР для ВП и обострений ХОБЛ, что могло повлиять на точность расчета ПАР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведено исследование по оценке ЭУ с использованием методики атрибутивной статистики, в котором ФР выступало отсутствием ПВ. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что пневмококковая вакцинация значительно снижает риск обострений ХОБЛ и развития ВП. Снижение рисков осложнений ХОБЛ приводит к заметному сокращению экономических затрат системы здравоохранения, при существенно меньших затратах на проведение вакцинации, что в свою очередь обеспечивает экономическую целесообразность этой профилактической меры. Определение популяционного риска позволяет предоставить важную информацию о потенциальном воздействии профилактических программ и вмешательств на систему здравоохранения и будет чрезвычайно полезной для организаторов здравоохранения, принимающих решения. Кроме традиционных финансовых аспектов, инвестиции популяционных профилактических мер, обладают важным социальным значением, так как снижение бремени различных заболеваний приводит к росту благосостояния, мотивации и гармонизации личной жизни у пациентов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.А. Орлова – сбор материала, написание текста, редактирование; И.П. Дорфман – дизайн исследования, сбор материала и редактирование; А.Р. Умерова – написание текста и редактирование; Б.И. Кантемирова – поиск данных, редактирование; М.А. Орлов – написание текста и редактирование; М.А. Абдуллаев – составление рисунков и библиографического списка. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Мырзаматова А.О., Баланова Ю.А., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году // Кардиоваскул. терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, №. 1. – С. 48–55. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-1-2396.
2. Iheanacho I., Zhang S., King D., Rizzo M., Ismail A.S. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic literature review // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2020. – Vol. 15. – P. 439–460. DOI: 10.2147/COPD.S234942.
3. Lee J., Jung H.M., Kim S.K., Yoo K.H., Jung K.S., Lee S.H., Rhee C.K. Factors associated with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation, based on big data analysis // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9, No.1. – Art. No.6679. DOI: 10.1038/s41598-019-43167-w.
4. Alqahtani J.S., Njoku C.M., Bereznicki B., Wimmer B.C., Peterson G.M., Kinsman L., Aldabayan Y.S., Alrajeh A.M., Aldahir A.M., Mandal S., Hurst J.R. Risk factors for all-cause hospital readmission following exacerbation of COPD: a systematic review and meta-analysis // Eur. Respir. Rev. – 2020. – Vol. 29, No.156. – Art. ID: 190166. DOI: 10.1183/16000617.0166-2019.
5. Авдеев С.Н. Обострения хронической обструктивной болезни легких: выбор антибактериальной терапии

- // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-65-72.
6. Жукова О.В., Кононова С.В., Кобышнина Т.М. Статистическая зависимость между курением и частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 79–83. DOI: 10.17116/profmed20192201179.
 7. Постникова Л.Б., Клишкин П.Ф., Болдина М.В., Гудим А.Л., Кубышева Н.И. Фатальная тяжелая внебольничная пневмония: факторы риска, особенности течения и ошибки ведения пациентов в условиях стационара // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, №3. – С. 42–49. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000538.
 8. Myint P.K., Lowe D., Stone R.A., Buckingham R.J., Roberts C.M. UK National COPD Resources and Outcomes Project 2008: patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations who present with radiological pneumonia have worse outcome compared to those with non-pneumonic chronic obstructive pulmonary disease exacerbations // Respiration. – 2011. – Vol. 82, No.4. – С. 320–327. DOI: 10.1159/000327203.
 9. Matanock A., Lee G., Gierke R., Kobayashi M., Leidner A., Pilishvili T. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. – 2019. – Vol. 68. – P. 1069–1075. DOI: 10.15585/mmwr.mm6846a5.
 10. Reinert R., Taysi B. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: emerging data from invasive pneumococcal disease, pneumonia, acute otitis media and nasopharyngeal carriage // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 8–11.
 11. Костинов М.П., Рыжов А.А., Магаршак О.О., Жирова С.Н., Протасов А.Д., Ерофеев Ю.В., Мигунова О.В., Толоконникова И.Н., Ливерко Е.В. Клинические аспекты эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у проживающих в Западно-Сибирском регионе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – № 3. – С. 28–33.
 12. Halpin D.M., Miravittles M., Metzendorf N., Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2017. – Vol. 12. – P. 2891–2908. DOI: 10.2147/COPD.S139470.
 13. Костинов А. М., Костинов М. П., Машилов К. В. Пневмококковые вакцины и COVID-19 - антагонизм // Медицинский совет. – 2020. – № 17. – С. 66–73. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-66-73.
 14. Зарипова А.З., Баязитова Л.Т., Тюпкина О.Ф., Чазова Т.А., Тюрин Ю.А., Исаева Г.Ш., Покровская Е.М. Фенотипические и генотипические свойства *Streptococcus pneumoniae* при бактерионосительстве // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 9. – С. 106–112.
 15. Protasov A., Kostinov M., Zhestkov A. Microbiological effect of anti-pneumococcal vaccination in COPD patients // 10th International Symposium On Pneumococci and Pneumococcal Diseases. – 2016. – P. 26–30.
 16. Протасов А.Д., Костинов М.П., Жестков А.В., Штейнер М.Л., Магаршак О.О., Костинова Т.А., Рыжов А.А., Пахомов Д.В., Благовидов Д.А., Панина М.И. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 5. – С. 62–69. DOI: 10.17116/terarkh201688562-69.
 17. Ignatova G.L., Avdeev S.N., Antonov V.N. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11. – Art. No.15948. DOI: 10.1038/s41598-021-95129-w.
 18. Артюхов И.П., Шульмин А.В., Добрецова Е.А., Аршукова И.Л. Оценка медико-демографических потерь и экономических затрат, обусловленных хронической обструктивной болезнью легких (на примере Красноярского края) // Здравоохранение Российской Федерации. – 2015. – Т. 59, № 5. – С. 32–37.
 19. Rycroft C.E., Heyes A., Lanza L., Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2012. – Vol. 7. – P. 457–494. DOI: 10.2147/COPD.S32330.
 20. Vinnikov D., Rybina T., Strizhakov L., Babanov S., Mukatova I. Occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease in the Commonwealth of Independent States: systematic review and meta-analysis // Front. Med. – 2020. – Vol. 7. – Art. ID: 614827. DOI: 10.3389/fmed.2020.614827.
 21. Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Курехян А.С. Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19: данные к лету 2020 года, подходы к оказанию медицинской помощи и профилактике // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 8. – С. 37–44. DOI: 10.17116/profmed20202308137.
 22. Dobbs R., Sawers C., Thompson F., Manyika J., Woetzel J.R., Child P., McKenna S., Spatharou A. Overcoming obesity: An initial economic analysis. Executive summary. Discussion paper, 2014. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mckinsey.com/mgi>.
 23. Жукова О.В., Хохлов А.Л., Жукова О.В., Хохлов А.Л. ИГКС-терапия как фактор риска развития внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Лекарственный вестник. – 2021. – Т. 15, № 3 (83). – С. 28–35.
 24. Шульмин А.В., Козлов В.В., Кутумова О.Ю., Добрецова Е.А., Аршукова И.Л. Оценка затрат системы здравоохранения Красноярского края, обусловленных заболеваниями, ассоциированными с табакокурением // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – №4. – С. 74–77.
 25. Walters J.A., Tang J.N., Poole P., Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 1, No.1. – Art. ID: CD001390. DOI: 10.1002/14651858.CD001390.pub4.
 26. Figueira-Gonçalves J.M., Bethencourt-Martín N., Pérez-Méndez L.I., Díaz-Pérez D., Guzmán-Sáenz C., Viña-Manrique P., Pedrero-García A.J. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate polysaccharide vaccination in exacerbations rate of COPD patients with moderate to severe obstruction // Rev. Esp. Quimioter. – 2017. – Vol. 30, No. 4. – P. 269–275.
 27. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Анализ динамики комплаентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, №3. – С. 47–52. DOI: 10.26442/terarkh201890347-52.

28. Fekete M., Pako J., Nemeth A.N., Tarantini S., Varga J.T. Prevalence of influenza and pneumococcal vaccination in chronic obstructive pulmonary disease patients in association with the occurrence of acute exacerbations // *J. Thorac. Dis.* – 2020. – Vol.12, No.8. – P. 4233–4242. DOI: 10.21037/jtd-20-814.
29. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Штейнер М.Л., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Ястребова Н.Е., Костинова А.М., Рыжов А.А., Полищук В.Б. Анализ отдаленных результатов эффективности и формирования адаптивного иммунитета при применении разных препаратов и схем вакцинации против пневмококковой инфекции у больных с хронической обструктивной болезнью легких // *Терапевтический архив.* – 2017. – Т. 89, №12. – С. 165–174. DOI: 10.17116/terarkh20178912165-174.
30. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология.* – 2018. – Т. 28, №2. – С. 185–192. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192.
31. Игнатова Г.Л. Эффективность вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной у больных хронической обструктивной болезнью легких за 3 года // *Consilium Medicum.* – 2016. – № 3. – С. 42–46.
32. Антонов В.Н. Влияние вакцинопрофилактики на ранние и отдаленные результаты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Современные проблемы науки и образования.* – 2016. – № 4. – С. 45.
33. Крысанова В.С., Журавлева М.В., Дралова О.В., Рогачева О.А., Каменева Т.Р. Проблема ожирения и избыточной массы тела в Российской Федерации и ее фармакоэкономическая оценка // *Альманах клинической медицины.* – 2015. – Т. 1, №1. – С. 36–41. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-1-36-41.
34. Askari M., Namayandeh S.M. The Difference between the Population Attributable Risk (PAR) and the Potential Impact Fraction (PIF) // *Iran J. Public. Health.* – 2020. – Vol.49, No. 10. – P. 2018–2019. DOI: 10.18502/ijph.v49i10.4713.
35. Орлова Е.А., Умерова А.Р., Дорфман И.П., Орлов М.А., Абдуллаев М.А. Оценка социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких за 5-летний период – региональный аспект // *Фармация и фармакология.* – 2021. – Т. 9, №2. – С. 130–138. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-2-130-138.
36. Орлова Е.А., Дорфман И.П., Орлов М.А., Абдуллаев М.А. Фармакоэкономическое обоснование проведения антипневмококковой вакцинации в группах риска для профилактики внебольничных пневмоний среди взрослого населения Астраханской области // *Фармация и фармакология.* – 2020. – Т. 8, № 6. – С. 436–445. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-436-445.
37. Жукова О.В., Конышкина Т.М., Кононова С.В. Концепция факторов риска в оценке влияния курения на обострения хронической обструктивной болезни легких // *Терапевтический архив.* – 2015. – Т. 87, № 3. – С. 23–26.
38. Brown K.F., Rumgay H., Dunlop C., Ryan M., Quartly F., Cox A., Deas A., Elliss-Brookes L., Gavin A., Hounsborne L., Huws D. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015 // *Br. J. Cancer.* – 2018. – Vol. 118, No.8. – P. 1130–1141. DOI: 10.1038/s41416-018-0029-6.
39. Khalid F., Wang W., Mannino D., Diaz A.A. Prevalence and Population Attributable Risk for Early COPD in US Hispanics/Latinos // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2021. – Vol. 19, No. 3. – P. 363–371. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202103-253OC.

АВТОРЫ

Орлова Екатерина Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7169-3586. E-mail: eorlova56@mail.ru

Дорфман Инна Петровна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1561-0592. E-mail: inna1977@inbox.ru

Умерова Аделя Равильевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; руководитель территориального органа Росздравнадзора по Астраханской области. ORCID ID: 0000-0002-3129-2443. E-mail: adelya_umerova@mail.ru

Кантемирова Бэла Исмаиловна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-3278-2556. E-mail: belakantemirova@rambler.ru

Орлов Михаил Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8995-6572. E-mail: orlovdoc56@gmail.com

Абдуллаев Мусалитдин Абсаламович – аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-7374-2660. E-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru

УДК 615.036-616.921-616.24-002



КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПАЦИЕНТАМИ С COVID-19

В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, А.В. Пономарева, О.В. Шаталова, Я.В. Левина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

E-mail: nastasyakus@mail.ru

Получена 21.02.2022

После рецензирования 15.03.2022

Принята к печати 20.04.2022

Цель. Сравнительный клинико-экономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов антагонистов интерлейкинов в инфекционных отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. На основании отчётно-учётной документации по выдаче лекарственных средств в отделениях, Государственного реестра, предельных отпускных цен и временных методических рекомендаций по лечению COVID-19, проведён ABC-анализ расходования лекарственных средств в инфекционных отделениях Волгоградской области в 2020 и 2021 гг., выполнен анализ минимизации затрат и рассчитан объём потребления генно-инженерных биологических препаратов, антагонистов интерлейкинов (стандартная доза на 1000 пациентов).

Результаты. В инфекционных отделениях Волгоградской области только небольшая доля пациентов с COVID-19 (43,6 стандартных доз на 1000 больных в 2020 г. и 137,8 на 1000 больных в 2021 г.) получала генно-инженерные биологические препараты. Тем не менее, расходы на них в изучаемых отделениях в 2020 году превысили 20%, а в 2021 г. – 40% от всех расходов на лекарственные средства. При лёгком течении COVID-19 у пациентов с высоким индексом коморбидности наименьшей стоимостью на курс терапии обладал нетакимаб, а наибольшей стоимостью – левилимаб. При среднетяжёлом течении COVID-19 среди препаратов, закупаемых отделениями, наименьшей стоимостью 1 введения обладал сарилумаб, а среди всех рекомендованных препаратов – анакинра. При тяжёлом и крайне тяжёлом течении, наименьшей стоимостью 1 введения обладали тоцилизумаб и сарилумаб, а среди всех рекомендованных препаратов – анакинра.

Заключение. При равной эффективности на основании имеющихся в настоящий момент данных при среднетяжёлом течении COVID-19 экономически наиболее оправдано применение сарилумаба, а при тяжёлом и крайне тяжёлом течении – тоцилизумаба.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты; антагонисты интерлейкинов; COVID-19; ABC-анализ; анализ минимизации затрат

Список сокращений: ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ИЛ – интерлейкины; IgG – иммуноглобулин G; МА – моноклональные антитела; ЛС – лекарственные средства; МНН – международное непатентованное название; ЖНВЛС – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные средства; РФ – Российская Федерация; СД – стандартная доза; ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск.

CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICS CONSUMPTION BY PATIENTS WITH COVID-19

V.I. Petrov, A.Yu. Ryazanova, A.V. Ponomareva, O.V. Shatalova, Ya.V. Levina

Volgograd State Medical University
1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russia, 400131

E-mail: nastasyakus@mail.ru

Received 21 Feb 2022

After peer review 15 March 2022

Accepted 20 Apr 2022

Для цитирования: В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, А.В. Пономарева, О.В. Шаталова, Я.В. Левина. Клинико-экономический анализ потребления генно-инженерных биологических препаратов пациентами с COVID-19. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):198-206. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-198-206

© В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, А.В. Пономарева, О.В. Шаталова, Я.В. Левина, 2022

For citation: V.I. Petrov, A.Yu. Ryazanova, A.V. Ponomareva, O.V. Shatalova, Ya.V. Levina. Clinical and economic analysis of genetically engineered biologics consumption by patients with COVID-19. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2):198-206. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-198-206

The aim of the article is a comparative clinical and economic assessment of genetically engineered monoclonal antibodies against interleukins in infectious diseases facilities in Volgograd region, reassigned to treat COVID-19 patients.

Materials and methods. ABC analysis of the drug consumption in infectious disease facilities in Volgograd region in 2020 and 2021, cost-minimization analysis, and volume of consumption (standard dose per 1000 patients) for genetically engineered monoclonal antibodies against interleukins, were performed on the basis of pharmacies dispensing drug reports on infectious diseases facilities, Russian State Register of maximum selling prices, and Russian guidelines for COVID-19 treatment.

Results. Only a small proportion of COVID-19 patients (43.6 standard doses per 1000 patients in 2020 and 137.8 per 1000 patients in 2021) received genetically engineered biologics in infectious disease facilities in Volgograd Region. Nevertheless, in the studied facilities, medical drug expenses on them exceeded from 20% in 2020 to 40% of the total inventory value in 2021. In mild COVID-19 patients with a high comorbidity index, netaquimab was the least expensive drug therapy and levilimab was the most expensive one. For moderate COVID-19, a standart recommended dose of sarilumab was the least expensive among the drugs used in the studied facilities, and anakinra was the least expensive drug among all the recommended GEBs. In severe and extremely severe COVID-19 courses, tocilizumab and sarilumab were less the least expensive among the GEBs used in the infectious disease facilities, and anakinra was the least expensive among all the recommended GEBs.

Conclusion. Accepting a possible equal effectiveness based on the currently available data, sarilumab is the least expensive for moderate COVID-19 and tocilizumab is the least expensive for severe and extremely severe COVID-19.

Keywords: genetically engineered biologics; interleukin antagonists; COVID-19; ABC-analysis; cost-minimization analysis

Abbreviations: GEB(s) – genetically engineered biologics; IL(s) – interleukins; IgG – immunoglobulin G; MA(s) – monoclonal antibodies; INN – international nonproprietary name; VED – vital and essential medicines; RF – Russian Federation; SD – standard dose; CI – confidence interval; RR – relative risk.

ВВЕДЕНИЕ

Зимой и весной 2020 года волна быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности и смертей от инфекции COVID-19 прокатилась по многим странам. На февраль 2022 года летальность при COVID-19 в Российской Федерации составила 2,4%. При этом в Волгоградской области этот показатель достиг 3,7%¹. В настоящее время ресурсы большинства стран мира направлены на борьбу с новой инфекцией. Затраты на лечение данной категории больных, как и эффективность, также представляют интерес для здравоохранения.

В первых версиях рекомендаций Минздрава РФ² по ведению пациентов с COVID-19 основной акцент делался на противовирусную и симптоматическую терапию. Открытие роли гипериммунного ответа или цитокинового шторма, как основы патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома и мультиорганной дисфункции при COVID-19, послужило поводом для начала применения тоцилизумаба в качестве упреждающей противовоспалительной терапии. Противовоспалительные средства, широко применяемые в ревматологии, такие как кортикостероиды, ингибиторы янус-киназ, тоцилизумаб и другие генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) стали составлять основу патогенетической терапии новой инфекции в стационарах многих стран мира и в РФ. В 14 версии Временных методических рекомендаций Минздрава РФ³ по лечению новой

коронавирусной инфекции ингибиторы янус-киназ и ГИБП в комбинации с кортикостероидами показаны пациентам, госпитализированным в стационар как с лёгким течением COVID-19 в случаях наличия факторов риска тяжёлого течения, так и при среднетяжёлом и тяжёлом течении. При этом в последних случаях предпочтение отдаётся назначению ГИБП.

В ревматологической практике первый ГИБП инфликсимаб, представляющий собой моноклональное антитело к фактору некроза опухоли-альфа, был разрешен к клиническому применению в 1998 г. В 2000-х годах при неэффективности инфликсимаба стали применять моноклональные антитела (МА), блокирующие действие интерлейкинов (ИЛ), таких как ИЛ-6, ИЛ-1 и ИЛ-17 [1, 2].

ИЛ-6 – это многофункциональный цитокин, вырабатываемый различными типами клеток, участвующий в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции иммуноглобулинов, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы воспаления в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в том числе играет важную роль в развитии «цитокинового шторма» при новой коронавирусной инфекции COVID-19. ИЛ-1β индуцирует экспрессию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и циклооксигеназа-2. ИЛ-17A – провоспалительный цитокин, стимулирует Т-клеточный иммунитет и усиленную продукцию медиаторов воспаления: ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа и других [3, 4].

Первые сообщения об успешном опыте применения тоцилизумаба (МА к рецепторам ИЛ-6) у пациентов с тяжелым течением COVID-19 были опубликованы китайскими исследователями уже вскоре после начала пандемии COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2 [5, 6]. В дальнейшем эффективность препарата была

¹ Оперативные данные: Коронавирус COVID-19. Официальная информация о коронавирусе в России на портале стопкоронавирус.рф. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://xn--80aefpebagmfblc0a.xn--p1ai/information/>.

² Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 4 (27.03.2020). МЗ РФ; 2020.

³ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). МЗ РФ; 2021.

продемонстрирована в многочисленных наблюдательных исследованиях, которые проводились в разных странах, в том числе в Российской Федерации [7–9].

В настоящее время кроме тоцилизумаба в 14-й версии временных методических рекомендаций Минздрава РФ⁴ присутствовало также еще 6 противовоспалительных ГИБП, в том числе три российских биоаналога (табл. 1), два из которых прошли регистрацию в разгар пандемии COVID-19. Новая версия российских рекомендаций вышла 22 февраля 2022 года, где в схемы лечения пациентов с COVID-19 не включили нетакимаб⁵.

ЦЕЛЬ. Провести сравнительный клинико-экономический анализ применения ГИБП антагонистов интерлейкинов у пациентов в инфекционных отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекции COVID-19 в 2020 и 2021 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения АВС-анализа расходования лекарственных средств (ЛС) использовалась отчетно-учетная документация по выдаче ЛС в инфекционные отделения Волгоградской области в 2020 и 2021 гг. Все международные непатентованные названия (МНН) ЛС ранжировались по сумме затраченных средств, от большего к меньшему значению, рассчитывались доля каждого ЛС от общей суммы затраченных средств, и определялся кумулятивный процент. Выделяли группы ЛС, на которые было потрачено 80% всех средств (сегмент А), 15% всех средств (сегмент В) и 5% всех средств (сегмент С), определялся процент от объема потребления внутри сегментов для препаратов разных групп. На основании Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 14 от 27.12.2021)⁶ рассчитывались рекомендуемые дозы ГИБП в зависимости от степени тяжести COVID-19. Стоимость 1 введения ГИБП или курса терапии рассчитывалась на основании отчетно-учетной документации аптеки по закупке и выдаче ЛС в инфекционные отделения в 2020 и 2021 году, а так же на основании Государственного реестра предельных отпускных цен⁷. В связи с тем, что при лечении COVID-19 изучаемые препараты в большинстве случаев назначаются не ежедневно, а в виде однократного введения, а также с учетом низкой частоты использования в реальной клинической практике данных препаратов, для оценки объема потребления был рассчитан показатель стандартной дозы на 1000 пролеченных

больных. Стандартная доза 1 введения (СД) или курса терапии определялась на основании рекомендуемой однократной или курсовой дозы при легком и среднетяжелом течении COVID-19. Для тоцилизумаба 1 СД составила 320 мг (16 мл концентрата 20 мг/мл), олокизумаба – 64 мг (1 флакон, 160 мг/мл – 0,4 мл), левилимаба – 324 мг (2 шприца 180 мг/мл – 0,9 мл), сарилумаба – 400 мг (2 шприца 175 мг/мл – 1,14 мл) и секукинумаба – 300 мг (2 шприца 150 мг/мл – 1 мл). При пересчете затрат в долларах США (USD) использовался курс 1 рубль – 0,012 USD на 25.02.2022.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2020 году на закупку 117 МНН ЛС в 5 инфекционных отделениях было затрачено около 30 млн. рублей (360000 USD), из них на упреждающую противовоспалительную терапию (кортикостероиды, ингибиторы янус-киназы и ГИБП) – чуть более 8 млн. рублей (96000 USD) (27,0% всех затрат на ЛС), из них на ГИБП было затрачено около 7 млн. руб. (84000 USD) (23,4% всех затрат). В 2021 году в 4 инфекционных отделениях на закупку 129 МНН ЛС было затрачено около 80 млн. рублей (960000 USD), из них чуть более 36 млн. рублей (432000 USD) (45,9% всех затрат на ЛС) на противовоспалительную терапию, включающую 5 ГИБП (32,6 млн. рублей, 391200 USD 41,5% всех затрат на ЛС).

При проведении АВС-анализа затрат на ЛС в 2020 году 51,8% затрат сегмента А занимали антибактериальные ЛС (12494680 руб./149936 USD); 26,5% – ГИБП (6395410 руб./76745 USD); 14,5% антикоагулянты (3494986 руб./41940 USD). В 2021 году 49,2% затрат сегмента А пришлось на ГИБП (31325961 руб./375912 USD); 37,2% затрат – антикоагулянты (23641908 руб./283703 USD); 13,6% – антибактериальные средства (8653352 руб./103840 USD) (табл. 2).

В 2020 году в отделениях согласно методическим рекомендациям закупалось 3 ГИБП из 5 (возможных на конец 2020 года). Было израсходовано 77 флаконов олокизумаба (64 мг, 160 мг/мл – 0,4 мл), 64 концентрата тоцилизумаба (400 мг, 20 мг/мл – 20 мл) и 10 упаковок левилимаба (по 2 шприца по 162 мг, 180 мг/мл – 0,9 мл). В 2021 году закупалось 4 ГИБП из 7 представленных во временных рекомендациях Минздрава РФ и секукинумаб. Было израсходовано 413 флаконов олокизумаба (64 мг, 160 мг/мл – 0,4 мл), 14 концентратов тоцилизумаба (400 мг, 20 мг/мл – 20 мл) и 20 (80 мг, 20 мг/мл – 4 мл), 197 упаковок левилимаба (по 2 шприца по 162 мг, 180 мг/мл – 0,9 мл), 35 упаковок сарилумаба (2 шприца по 200 мг, 175 мг/мл – 1,14 мл) и 10 шприцев секукинумаба (150 мг/мл – 1 мл) (рис. 1).

Согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава РФ⁸ выбор ГИБП и режима дозирования зависит от степени тяжести COVID-19. При анали-

⁴ Там же.

⁵ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). МЗ РФ; 2022.

⁶ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). МЗ РФ; 2021.

⁷ Государственный реестр лекарственных средств. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

⁸ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). МЗ РФ; 2021.

зе минимизации затрат при лёгком течении COVID-19 у пациентов с высоким индексом коморбидности, наименьшей стоимостью на курс терапии обладал барицитиниб, ингибитор янус-киназ, являющийся альтернативой ГИБП только у данной группы пациентов. Среди ГИБП при лёгком течении наименьшей стоимостью 1 введения обладал нетакимаб, который не применялся в изучаемых инфекционных отделениях. Наибольшей стоимостью при лёгком течении COVID-19 обладал отечественный препарат левилимаб. Введение одной стандартной дозы левилимаба в отделения Волгоградской области по ценам закупки стоило более 57 тыс. рублей (684 USD), при этом в случае неэффективности пациент мог нуждаться в повторном введении препарата, что удваивает стоимость затрат на ГИБП у данной категории больных (табл. 3).

При среднетяжёлом течении COVID-19 среди препаратов,купаемых отделениями, наименьшей стоимостью 1 введения обладал сарилумаб, а среди всех рекомендованных ГИБП – анакинра. При тяжёлом и крайне тяжёлом течении COVID-19 среди препаратов,купаемых отделениями, наименьшей возможной стоимостью 1 введения обладали тоцилизумаб (наиболее изученный препарат для лечения COVID-19), и сарилумаб. Среди всех рекомендованных ГИБП, также, меньших затрат требует применение анакинры. Стоимость 1 введения канакинумаба при тяжёлом и крайне тяжёлом течении COVID-19, согласно предельным отпускным ценам Государственного реестра ЛС (Реестр ЖНВЛС 2022 г.), превышает 1 млн. рублей (12000 USD), что не позволяет включить указанный препарат в план закупок инфекционных отделений ввиду крайне высокой стоимости.

Таблица 1 – Противовоспалительные ГИБП, рекомендуемые для лечения COVID-19

МНН	Первая регистрация в мире ⁹ / регистрация в РФ	Тип моноклональных антител	Мишень	Временные методические рекомендации Минздрава РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)											
				Версия 5 08.04.20	Версия 6 28.04.20	Версия 7 03.06.20	Версия 8 03.09.20	Версия 9 26.10.20	Версия 10 08.02.21	Версия 11 07.05.21	Версия 12 21.09.21	Версия 13 13.10.21	Версия 14 27.12.21	Версия 15 22.02.22	
Тоцилизумаб	2003/2009	Гуманизированные IgG1	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Сарилумаб	2017/2018	Человеческие IgG1	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Олокизумаб	нет/2020	Гуманизированные IgG4/каппа	Циркулирующий ИЛ-6			+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Канакинумаб	2009/2012	Человеческие IgG1/каппа	ИЛ-1β (индуцирует продукцию ИЛ-6)			+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Левилимаб	нет/2020	Человеческие IgG1	Растворимые и мембранные рецепторы ИЛ-6					+	+	+	+	+	+	+	
Нетакимаб	нет/2019	Гуманизированные	ИЛ-17А						+	+	+	+	+	нет	
Анакинра	2001/2021	Рекомбинантная версия белка-антагониста	Рецептор ИЛ-1α и ИЛ-1β								+	+	+	+	
Секукинумаб	2015/2016	Человеческие IgG1	ИЛ-17А	отсутствует во временных методических рекомендациях РФ											

⁹ База данных DrugBank – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://go.drugbank.com/>.

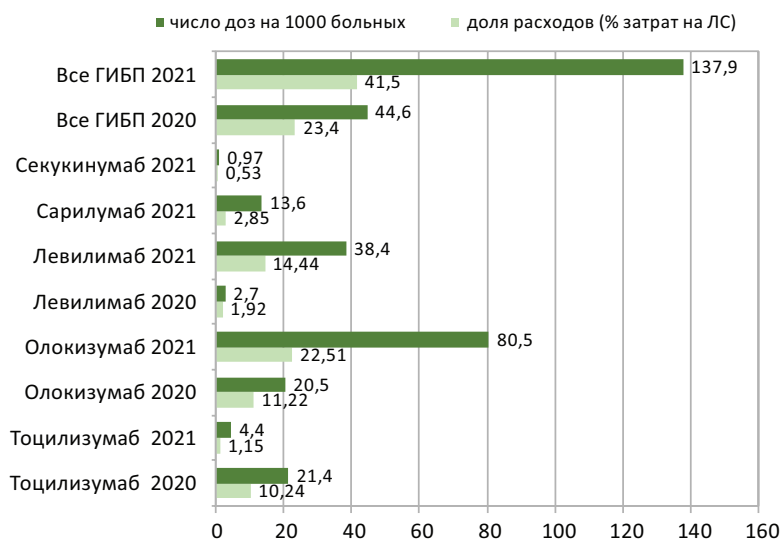


Рисунок 1 – Потребление ГИБП в инфекционных отделениях Волгоградской области, перепрофилированных для лечения пациентов с COVID-19 (2020 и 2021 гг.)

Таблица 2 – Структура расходов на ЛС в инфекционных отделениях Волгоградской области в 2020–2021 гг.

2020 год 5 инфекционных отделений 3750 больных (45315 койко-дней)				2021 год 4 инфекционных отделения 5130 больных (58439 койко-дней)			
МНН	руб.	USD	% в сег-менте	МНН	руб.	USD	% в сег-менте
Сегмент А 24089776 руб./289077 USD				Сегмент А 63621220,88 руб./763455 USD			
меропенем	4059700	48716	16,85%	олокизумаб	17717700	212612	27,85%
олокизумаб	3343260	40119	13,88%	левилимаб	11364764	136377	17,86%
тоцилизумаб	3052150	36626	12,67%	гепарин натрия	9955524	119466	15,65%
цефоперазон сульбактам	3049501	36594	12,66%	надропарин кальция	6949819	83398	10,92%
левофлоксацин	2540382	30485	10,55%	эноксапарин	6736565	80839	10,59%
гепарин натрия	2538824	30466	10,54%	меропенем	3600000	43200	5,66%
линезолид	1592352	19108	6,61%	левофлоксацин	3433352	41200	5,40%
цефтриаксон	1252745	15033	5,20%	сарилумаб	2243497	26922	3,53%
натрия хлорид	1010270	12123	4,19%				
эноксапарин	956162	11474	3,97%	цефоперазон сульбактам	1620000	19440	2,55%
дексаметазон	694431	8333	2,88%				
Сегмент В 4327479,67 руб./51930 USD				Сегмент В 11199427,98 руб./134393 USD			
интерферон бета-1в	618984	7428	14,30%	дексаметазон	1542966	18516	13,78%
фавипиравир	581350	6976	13,43%	натрия хлорид	1318901	15827	11,78%
левилимаб	571664	6860	13,21%	барицитиниб	1122851	13474	10,03%
азитромицин	527163	6326	12,18%	цефтриаксон	1121652	13460	10,02%
лопинавир ритонавир	345789	4149	7,99%	тоцилизумаб	901725	10821	8,05%
пропофол	292905	3515	6,77%	ремдесивир	895400	10745	8,00%
барицитиниб	243296	2920	5,62%	сурфактант	696160	8354	6,22%
амоксциллин клавуланат	177126	2126	4,09%	фавипиравир	672546	8071	6,01%
омепразол	163793	1966	3,78%	омепразол	669779	8037	5,98%
клопидогрел	163269	1959	3,77%	азитромицин	500324	6004	4,47%
умифеновир	139440	1673	3,22%	пропофол	492577	5911	4,40%
метилпреднизолон	133102	1597	3,08%	преднизолон	434442	5213	3,88%
ванкомицин	129092	1549	2,98%	секукинумаб	419400	5033	3,74%
инсулин	128818	1546	2,98%				
амброксол	111689	1340	2,58%	метилпреднизолон	410706	4928	3,67%
Сегмент С 1383459,64 руб./16602 USD 91 МНН				Сегмент С 3893959,03 руб./46728USD 106 МНН			

Таблица 3 – Анализ минимизации затрат на ГИБП в зависимости от степени тяжести COVID-19

МНН	Форма выпуска	Рекомендуемая доза	При недо- статочном эффекте повторная доза	Стоимость 1 введения или 1 курса (7 или 14 дней)			
				Закупка		Реестр ЖНВЛС ¹⁰	
				в инфекционных отделениях		2022 г.	
				руб.	USD	руб.	USD
Легкое течение (пациенты с высоким индексом коморбидности)							
Нетакимаб*	Шприц 60 мг/1 мл	2 шприца				18181.82	218
Левилимаб	Шприц 162 мг (180 мг/мл – 0,9 мл)	2 шприца	через 24 часа	57166.38 (2020 г.) 57689.16 (2021 г.)	686 692	47531.10	570
Олокизумаб	Флакон 64 мг (160 мг/мл, 0,4 мл)	1 флакон	через 24 часа	43418.96 (2020 г.) 42900 (2021 г.)	521 515	39000.00	468
Барицитиниб	Таблетки 4 мг (упа- ковки 14, 28, 56 таб.)	4 мг 1 р/сут в течение 7–14 дней		12164.8–24329,6 (2020 г.) 12204.9–24409.8 (2021 г.)	146–292 146–293	10064.6– 20129.20	121–242
Тофацитиниб	Таблетки 5 и 10 мг (упаковка 56 таб.)	10 мг 2 р/сут в течение 7–14 дней				20129.46 – 40258.92	242–483
Среднетяжелое течение							
Левилимаб	Шприц 162 мг (180 мг/мл – 0,9 мл)	2 шприца	через 24 часа	57166.38 (2020 г.) 57689.16 (2021 г.)	686 692	47531.10	570
Олокизумаб	Флакон 64 мг (160 мг/мл – 0,4 мл)	1–2 флакона	через 12 ч	43418.96–86937.92 (2020 г.) 42900–85800 (2021 г.)	521–1043 515–1030	39000.00 – 78000.00	468–936
Тоцилизумаб	Шприц 162 мг/ 0.9 мл (4 шт.)	4 мг/кг 320 мг при весе 80 кг 2 шприца или 16 мл				26526.75	318
	Концентрат 20 мг/мл, 2 мл			38151.88 (2020 г.) 39298.56 (2021 г.)	458	28139.984	338
	Концентрат 20 мг/мл, 4 мл			42800 (2021 г.)	472–514	29291.08	351
	Концентрат 20 мг/мл, 10 мл					29291.088	351
Сарилумаб	Шприц 200 мг (175 мг/мл – 1.14 мл)	1 шприц	через 12 ч	32049.96 (2021 г.)	385	26493.16	318
Анакинра	Шприц 100 мг (150 мг/мл – 0.67 мл)	100 мг/сут подкожно 7 дней				14867.42	178
Тяжелое и крайне тяжелое течение (пневмония с дыхательной недостаточностью, ОРДС)							
Тоцилизумаб	Шприц 162 мг/ 0.9 мл (4 шт.)	4–8 мг/кг 320–640 мг при весе 80 кг 2–4 шприца или 16–32 мл	через 12 ч			26526.75– 53053.5	318–637
	Концентрат 20 мг/мл, 20 мл			38151.88–76303.75 (2020 г.) 39298.56–78597.12 (2021 г.)	458–916 472–943	28139.984 – 56279.968	338–675
	Концентрат 20 мг/мл, 4 мл			42800–85600 (2021 г.)	514–1027	29291.08 – 58582,16	351–703
	Концентрат 20 мг/мл, 10 мл					29291.088 – 58582,176	351–703
Сарилумаб	Шприц 200 мг (175 мг/мл – 1.14 мл)	2 шприца	через 12 ч	64 099.92 (2021 г.)	769	52 986.32	636
Канакинумаб	Флакон 150 мг/мл – 1 мл	4–8 мг/кг 2–4 флакона при весе около 80 кг				1061845.34– 2123690.68	12742– 25484
Анакинра	Шприц 100 мг (150 мг/мл – 0.67 мл)	200–400 мг/сут подкожно 7 дней				29734.84– 59469.68	357–714
Левилимаб	Шприц 162 мг (180 мг/мл – 0,9 мл)	4 шприца	Через 12 ч	114332.76 (2020 г.) 115378.32 (2021 г.)	1372 1385	95062.2	1141
Олокизумаб	Флакон 64 мг (160 мг/мл – 0,4 мл)	4 флакона		173875.84 (2020 г.) 171600 (2021 г.)	2087 2059	156000	1872
Вне рекомендаций							
Секукинумаб	Шприц 150 мг (150 мг/мл – 1 мл)	2 шприца**		83880 (2021 г.)	1007	69097.32	829

Примечание: * – отсутствует в 15-й версии временных методических рекомендаций; ** – доза, применяемая при тяжёлом течении COVID-19 в исследовании Hasan M.J. и соавт. [10].

¹⁰ Государственный реестр предельных отпускных цен. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>.

ОБСУЖДЕНИЕ

ГИБП в настоящее время достаточно широко применяются для лечения различных заболеваний, связанных с иммунным воспалением как в ревматологии, так и в гастроэнтерологии, дерматологии, пульмонологии. Терапия ГИБП пациентов ревматологического профиля, пациентов с тяжелыми формами псориаза, болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, бронхиальной астмой благоприятно влияет на прогноз заболевания, приводит к улучшению качества жизни и достижению стойкой ремиссии [11–16]. В обычной практике ГИБП используют в качестве препаратов второй линии в случае неэффективности или плохой переносимости стандартных базисных противовоспалительных препаратов. Основным препятствием к назначению ГИБП является их высокая стоимость, которая приводит к увеличению затрат на лечение и экономического бремени для системы здравоохранения. Тем не менее, в РФ на федеральном уровне разработана модель клинико-статистических групп, которая позволяет обеспечивать пациентов, требующих назначения ГИБП за счет средств системы ОМС [17].

Применение противовоспалительных ГИБП у пациентов с COVID-19 в текущих условиях распространения новой коронавирусной инфекции и ограниченности доказательной базы по лечению COVID-19 проводится в режиме «off-label» и базируется на международных рекомендациях¹¹ и согласованных экспертных мнениях, основанных на оценке степени пользы и риска при использовании терапии в режиме «off-label»¹². В реальной клинической практике только небольшая доля пациентов с COVID-19 (менее 4,2% в 2020 г. и менее 13,8% в 2021 г.) в изучаемых отделениях получали ГИБП. Тем не менее, расходы на данные препараты в 2020 году превысили 20%, а в 2021 г. – 40% от всех расходов на ЛС в системе ОМС в изучаемых отделениях.

В большинстве случаев поводом для применения ГИБП у пациентов с COVID-19 являлась лихорадка, не купирующаяся на фоне применения системных кортикостероидов (при наличии препарата в отделении), соответствующих изменений со стороны маркеров воспаления и отсутствии противопоказаний.

За прошедшие неполные два года пандемии появляется всё больше публикаций, позволяющих оценить роль отдельных препаратов, в том числе и среди ГИБП. В начале обсервационные исследования выявили связь повышенного уровня ИЛ-6 при тяжёлом течении COVID-19 со смертностью пациентов [18–20]. Ряд последующих неконтролируемых клинических исследований показали уменьшение степени тяжести заболевания и снижения маркеров воспаления после введения тоцилизумаба (МА к рецептору ИЛ-6) [6, 21, 22]. Два крупнейших исследования, RECOVERY и REMAP-CAP, продемонстрировали значимое снижение смертности на фоне применения МА к рецептору ИЛ-6 [8, 23].

Исследование RECOVERY [8] включало госпитализированных пациентов с COVID-19, которые нуждались в кислородной поддержке и имели уровень С-реактивного белка ≥ 75 мг/л. Смертность в течение 28-ми дней в группе тоцилизумаба составила 31% (621/2022) и 35% (729/2094) в группе стандартной терапии (ОР 0,85; 95% ДИ 0,76–0,94; $p=0,028$). Однако данная тенденция наблюдалась только у пациентов, получающих тоцилизумаб в комбинации с дексаметазоном. В исследовании REMAP-CAP [23] принимало участие 2274 пациента с COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке (высокопоточная оксигенотерапия, неинвазивная или инвазивная вентиляция лёгких) на момент включения в исследование. Из них 972 получили 1–2 дозы тоцилизумаба (МА к рецептору ИЛ-6), 485 – сарилумаб (МА к рецептору ИЛ-6), 378 – анакинру (МА к рецептору ИЛ-1) и еще 418 были включены в контрольную группу. Показатели выживаемости в стационаре составили 66,4% для тоцилизумаба; 67,3% для сарилумаба; 60,3% для анакинры и 63,1% в контрольной группе. По сравнению с контролем, средние скорректированные коэффициенты шансов на выживаемость в стационаре составили 1,42 (95%, ДИ 1,05–1,93) для тоцилизумаба, 1,51 (95% ДИ 1,06, 2,20) для сарилумаба и 0,97 (95% ДИ 0,66, 1,40) для анакинры. Таким образом тоцилизумаб и сарилумаб показали сопоставимый эффект по снижению смертности пациентов с COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке, в то время как анакинра не продемонстрировала положительного влияния на течение COVID-19.

В РФ было проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное сравнительное исследование двух отечественных препаратов и тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 тяжелого течения [24]. В исследование были включены 200 пациентов с однократным введением тоцилизумаба (МА к рецептору ИЛ-6), 100 пациентов, получивших левилимаб (МА к рецептору ИЛ-6) и 100 – олокизумаб (МА к ИЛ-6). При сравнительном анализе клинических исходов в группах было выявлено статистически незначимое увеличение риска развития сепсиса и наступления летального исхода в группе левилимаба по сравнению с группами тоцилизумаба и олокизумаба.

В исследовании Hasan M.J. и соавт. [10] сравнивалась эффективность добавления секукинумаба в количестве 300 мг (МА к ИЛ-17A) к барицитинибу при тяжёлом течении COVID-19 у 17 пациентов по сравнению с контрольной группой, получавшей только барицитиниб. В группе секукинумаб+барицитиниб было выявлено статистически значимое снижение потребности в инвазивной вентиляции лёгких, меньшая продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и меньший 30-дневный показатель смертности при большем риске вторичных инфекций по сравнению с группой барицитиниба.

Павлов Р.Е. и соавт. [25] описали опыт применения нетакимаба на фоне применения кортикостероидов в амбулаторных условиях. Нетакимаб (МА к ИЛ-17A), отечественный препарат, биоаналог секукинумаба, применяется для лечения тяжёлых форм псориаза. Авторами проведен ретроспективный анализ лечения 12 пациентов с тяжёлым течением COVID-19, которые получали нетакимаб (первое вве-

¹¹ COVID-19: клинические рекомендации. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ersnet.org/covid-19/covid-19-guidelines-and-recommendations-directory/>.

¹² Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). МЗ РФ; 2021.

дение в дозе 60–120 мг подкожно и, при наличии показаний, второе введение в дозе 60 мг) плюс бетаметазон дипропионат/бетаметазон фосфат в дозе 2 мл внутримышечно официального раствора. Лечение проводилось на 7-е сутки от начала заболевания. Повторное введение нетакимаба производилось у больных старшей возрастной категории в связи с недостаточным эффектом купирования гипертермии и/или гипоксемии. Одновременное применение нетакимаба и кортикостероидов приводило к компенсации гипертермии и/или увеличению сатурации кислорода через 2,5 суток после первого введения, снижению уровня маркеров воспаления, положительной динамике по данным компьютерной томографии легких. Ни в одном из случаев не потребовалось госпитализации в стационар, усиления респираторной поддержки или смены антибактериальной терапии.

Таким образом, на основании имеющихся данных можно сделать вывод о том, что тоцилизумаб, сарилумаб и, вероятно, олокизумаб обладают сопоставимой эффективностью у пациентов с COVID-19, нуждающихся в респираторной поддержке. Эффек-

тивность применения нетакимада и секукинумаба, а также левилимаба требует дальнейшего изучения. Полученные данные о применении анакинры свидетельствуют в пользу отсутствия эффекта от этого препарата. Крайне высокая стоимость канакинумаба ставит вопрос об отсутствии целесообразности изучения эффективности данного препарата у больных с COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях равной эффективности, на основании имеющихся в настоящий момент данных при среднетяжелом течении COVID-19, экономически наиболее оправдано применение сарилумаба, а при тяжелом и крайне тяжелом течении – тоцилизумаба. Среди отечественных препаратов применение олокизумаба, по сравнению с левилимабом, требует меньших затрат, при возможно более высокой эффективности и безопасности. Однако эффективность и безопасность применения противовоспалительных ГИБП у пациентов с COVID-19, в том числе при легком течении, требует дальнейшего изучения.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.И. Петров – разработка дизайна исследования, редактирование и окончательное утверждение статьи;
А.Ю. Рязанова – сбор материала, обработка данных, написание статьи и окончательное утверждение статьи;
А.Ю. Пономарева – редактирование статьи, планирование и разработка дизайна исследования и окончательное утверждение статьи;
О.В. Шаталова – редактирование статьи, планирование и разработка дизайна исследования и окончательное утверждение статьи;
Я.В. Левина – редактирование статьи, обработка данных и окончательное утверждение статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Melshimer R., Geldhof A., Apaolaza I., Schaible T. Remicade® (Infliximab): 20 years of contributions to science and medicine // *Biologics*. – 2019. – Vol. 13. – P. 139–178. DOI: 10.2147/BTT.S207246.
- Choy E.H., Isenberg D.A., Garrood T., Farrow S., Ioannou Y., Bird H., Cheung N., Williams B., Hazleman B., Price R., Yoshizaki K., Nishimoto N., Kishimoto T., Panayi G.S. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46, No.12. – P. 3143–3150. DOI: 10.1002/art.10623.
- Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека // *Научно-практическая ревматология*. – 2016. – Т. 54, № 1. – С. 60–77. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77.
- Mihara M., Hashizume M., Yoshida H., Suzuki M., Shiina M. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2012. – Vol. 122, No. 4. – P. 143–159. DOI: 10.1042/CS20110340.
- Luo P., Liu Y., Qiu L., Liu X., Liu D., Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, No.7. – P. 814–818. DOI: 10.1002/jmv.25801.
- Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., Zhou Y., Zheng X., Yang Y., Li X., Zhang X., Pan A., Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 2020. – Vol. 117, No.2. – P. 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.
- Fomina D.S., Lysenko M.A., Beloglazova I.P., Mutovana Z.Yu., Poteshkina N.G., Samsonova I.V., Kruglova T.S., Chernov A.A., Karaulov A.V., Lederman M.M. Temporal clinical and laboratory response to interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab in 89 hospitalized patients with COVID-19 pneumonia // *Pathog. Immun.* – 2020. – Vol. 5, No.1. – P. 327–341. DOI:10.20411/pai.v5i1.392.
- RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, No.10285. – P. 1637–1645. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00676-0.
- Моисеев С.В., Авдеев Е.А. Тао Е.А., Бровко М.Ю., Яворовский А.Г., Умбетова К.Т., Буланов Н.М., Зыкова А.С., Акулкина Л.А., Смирнова И.Г., Фомин В.В. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОПИТ: ретроспективное когортное исследование // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2020. – Т. 29, №4. – С. 17–25 DOI: 10.32756/0869-5490-2020-4-17-25.
- Hasan M.J., Rabbani R., Anam A.M., Huq S.M.R. Secukinumab in severe COVID-19 pneumonia: Does it have a clinical impact? // *J. Infect.* – 2021. – Vol. 83, No.1. – P. 11–13. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.05.011.
- Rubbert-Roth A., Enejosa J., Pangan A.L., Haraoui B., Rischmueller M., Khan N., Zhang Y., Martin N., Xavier R.M. Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, No.16. – P. 1511–1521. DOI: 10.1056/NEJMoa2008250.

12. Scott L.J. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis // *Drugs*. – 2017. – Vol. 77, No.17. – P. 1865–1879. DOI: 10.1007/s40265-017-0829-7.
13. Van den Bosch F., Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis // *Lancet*. – 2018. – Vol.91, No.10136. – P. 2285–2294. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30949-8.
14. D'Amico F., Parigi T.L., Bonovas S., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Long-term safety of approved biologics for ulcerative colitis // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2020. – Vol. 19, No.7. – P. 807–816. DOI: 10.1080/14740338.2020.1773430.
15. Honap S., Cunningham G., Tamilarasan A.G., Irving P.M. Positioning biologics and new therapies in the management of inflammatory bowel disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 35, No.4. – P. 296–301. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000546.
16. McGregor M.C., Krings J.G., Nair P., Castro M. Role of Biologics in Asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2019. – Vol. 199, No.4. – P. 433–445. DOI: 10.1164/rccm.201810-1944Cl.
17. Сура М.В., Игнатова Т.Н., Руднева Н.С., Суханова Ю.Н., Ульянова Н. Г., Худяев А.С., Шелякин В.А., Щербак Д.В. Региональная адаптация федеральной модели оплаты медицинской помощи по клинико-статистическим группам на примере случаев госпитализации пациентов, требующих назначения генно-инженерных биологических препаратов // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2018. – Т. 11, № 2. – С. 44–52. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.2.044-052.
18. Del Valle D.M., Kim-Schulze S., Huang H.H., Beckmann N.D., Nirenberg S., Wang B., Lavin Y., Swartz T.H., Madduri D., Stock A., Marron T.U., Xie H., Patel M., Tuballes K., Van Oekelen O., Rahman A., Kovatch P., Aberg J.A., Schadt E., Jagannath S., Mazumdar M., Charney A.W., Firpo-Betancourt A., Mendu D.R., Jhang J., Reich D., Sigel K., Cordon-Cardo C., Feldmann M., Parekh S., Merad M., Gnjatic S. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26, No.10. – P. 1636–1643. DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9.
19. McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F., Carroll T.P., Murphy M.P., Dunlea D.M., Ni Choileáin O., Clarke J., O'Connor E., Hogan G., Ryan D., Sulaiman I., Gunaratnam C., Branagan P., O'Brien M.E., Morgan R.K., Costello R.W., Hurley K., Walsh S., de Barra E., McNally C., McConkey S., Boland F., Galvin S., Kiernan F., O'Rourke J., Dwyer R., Power M., Geoghegan P., Larkin C., O'Leary R.A., Freeman J., Gaffney A., Marsh B., Curley G.F., McElvaney N.G. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 202, No.6. – P. 812–821. DOI: 10.1164/rccm.202005-1583OC.
20. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130, No.5. – P. 2620–2629. DOI: 10.1172/JCI137244.
21. Toniati P., Piva S., Cattalini M., Garrafa E., Regola F., Castelli F., Franceschini F., Airò P., Bazzani C., Beindorf E.A., Berlendis M., Bezzi M., Bossini N., Castellano M., Cattaneo S., Cavazzana I., Contessi G.B., Crippa M., Delbarba A., De Peri E., Faletti A., Filippini M., Filippini M., Frassi M., Gaggiotti M., Gorla R., Lanspa M., Lorenzotti S., Marino R., Maroldi R., Metra M., Matteelli A., Modena D., Moiola G., Montani G., Muiresan M.L., Odolini S., Peli E., Pesenti S., Pezzoli M.C., Pirola I., Pozzi A., Proto A., Rasulo F.A., Renisi G., Ricci C., Rizzoni D., Romanelli G., Rossi M., Salvetti M., Scolari F., Signorini L., Taglietti M., Tomasoni G., Tomasoni L.R., Turla F., Valsecchi A., Zani D., Zuccalà F., Zunica F., Focà E., Andreoli L., Latronico N. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy // *Autoimmun. Rev.* – 2020. – Vol.19, No.7. – Art. No.102568. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
22. Ramiro S., Mostard R.L.M., Magro-Checa C., van Dongen C.M.P., Dormans T., Buijs J., Gronenschild M., de Kruif M.D., van Haren E.H.J., van Kraaij T., Leers M.P.G., Peeters R., Wong D.R., Landewé R.B.M. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 79, No.9. – P. 1143–1151. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218479.
23. Angus D.C., Berry S., Lewis R.J., Al-Beidh F., Arabi Y., van Bentum-Puijk W., Bhimani Z., Bonten M., Broglio K., Brunkhorst F., Cheng A.C., Chiche J.D., De Jong M., Detry M., Goossens H., Gordon A., Green C., Higgins A.M., Hulleger S.J., Kruger P., Lamontagne F., Litton E., Marshall J., McGlothlin A., McGuinness S., Mouncey P., Murthy S., Nichol A., O'Neill G.K., Parke R., Parker J., Rohde G., Rowan K., Turner A., Young P., Derde L., McArthur C., Webb S.A. The REMAP-CAP (Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) Study. Rationale and Design // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2020. – Vol. 17, No.7. – P. 879–891. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202003-192SD.
24. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н., Самойленко В.В., Тюрин И.Н. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. – 2021. – № 1. – С. 69–76. DOI: 10.21320/1818-474X-2021-1-69-76.
25. Павлов Р.Е., Царенко С.В., Секинаева А.В., Рыбин П.Н., Нагибина М.В., Сошникова Е.В., Климова М.С. Опыт применения глюкокортикоидов и наталиума при лечении больных с COVID-19 в амбулаторных условиях // *Клиническая медицина*. – 2020. – Т. 98, №6. – С. 449–455. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-6-449-455.

АВТОРЫ

Петров Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; главный внештатный специалист – клинический фармаколог Министерства здравоохранения РФ, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ. ORCID ID: 0000-0002-0258-4092. E-mail: brain@sprintnet.ru

Рязанова Анастасия Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-4778-5015. E-mail: nastasyakus@mail.ru

Пономарева Анжелика Викторовна – доктор

медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8237-8335. E-mail: angelvr@yandex.ru

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

Левина Яна Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2019-2444. E-mail: yanalevin@mail.ru

УДК 615.32; 615.015.44



ОЦЕНКА УРОВНЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ *ACTINIDIA ARGUTA* (SIEBOLD ET ZUCC.) PLANCH. EX MIQ., ВЫРАЩИВАЕМОЙ В РЕГИОНЕ КАВКАЗСКИХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД

Д.И. Поздняков, С.Л. Аджиахметова, Н.Н. Вдовенко-Мартынова

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
357532, Россия, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, д. 11

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Получена 15.10.2021

После рецензирования 24.01.2022

Принята к печати 10.03.2022

Цель. Выявление и оценка антиоксидантной активности нового лекарственного сырья – актинидии аргута листьев (*Actinidia arguta* folia).

Материалы и методы. Суммарное содержание антиоксидантов проводили на жидкостном хроматографе «Цвет Яюза-01-АА» амперометрическим методом. Параллельно изучали *in vitro* антиоксидантную активность извлечений *Actinidia arguta* в следующем диапазоне разведений: 62,5 мкг/мл, 125 мкг/мл, 250 мкг/мл, 500 мкг/мл и 1000 мкг/мл. При этом оценивались DPPH, супероксид и гидроксил-радикал ингибирующие свойства анализируемых образцов. Были проведены исследования *in vivo* антиоксидантной активности с определением активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы, концентрации малонового диальдегида и диеновых конъюгатов.

Результаты. При изучении антирадикальной активности (*in vitro* тесты) установлено, что наиболее высокой радикал-ингибирующей активностью сопоставимой с индивидуальным соединением – кверцетином, обладает извлечение из актинидии аргута листьев, полученные экстракцией спиртом этиловым 40%. Величина IC_{50} для данного извлечения в отношении DPPH; супероксид и гидроксил-радикала составила $537,6 \pm 23,924$ мкг/мл; $26,6 \pm 2,627$ мкг/мл и $72,6 \pm 3,264$ мкг/мл соответственно, что может свидетельствовать о наличии у данного извлечения восстановительных и радикал-сквэнджерных свойств. Параллельно проводилось изучение суммарного содержания антиоксидантов в пересчете на кверцетин и галловую кислоту. Также было обнаружено в извлечении актинидии аргута листьев, полученном экстракцией спиртом этиловым 40%, содержание антиоксидантов максимально.

Заключение. Данные, полученные с помощью испытания *in vitro*, были подтверждены в исследовании *in vivo*, в котором курсовое применение извлечения актинидии листьев, полученного экстракцией спиртом этиловым 40% в сопоставимой с кверцетином степени, способствовало увеличению активности супероксиддисмутазы, снижению продуктов липопероксидации. Максимальное содержание антиоксидантов для актинидии аргута листьев составило $0,73 \pm 0,007$ и $0,47 \pm 0,005$ мг/г в пересчете на кверцетин и галловую кислоту соответственно. Экстрагент – спирт этиловый 40%.

Ключевые слова: актинидии аргута; флавоноиды; антиоксидантная активность; лекарственное растительное сырье; этномедицина

Список сокращений: DPPH- 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил; ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота; ДК – диеновые конъюгаты; ТБК-АП – активные продукты тиобарбитуровой кислоты; АФК – активные формы кислорода; СОД – супероксиддисмутаза; ГП – глутатионпероксидаза; НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный; ERK – внеклеточная регулируемая киназа; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа.

Для цитирования: Д.И. Поздняков, С.Л. Аджиахметова, Н.Н. Вдовенко-Мартынова. Оценка уровня антиоксидантной активности растительного сырья *Actinidia Arguta* (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq., выращиваемой в регионе Кавказских Минеральных Вод. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):207-216. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-207-216

© Д.И. Поздняков, С.Л. Аджиахметова, Н.Н. Вдовенко-Мартынова, 2022

For citation: D.I. Pozdnyakov, S.L. Adzhiakhmetova, N.N. Vdovenko-Martynova. Evaluation of antioxidant activity level of *Actinidia Arguta* (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq. plant raw material, grown in the Caucasian Mineral Waters region. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2):207-216. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-207-216

EVALUATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY LEVEL OF *ACTINIDIA ARGUTA* (SIEBOLD ET ZUCC.) PLANCH. EX MIQ. PLANT RAW MATERIAL, GROWN IN THE CAUCASIAN MINERAL WATERS REGION

D.I. Pozdnyakov, S.L. Adzhiakhmetova, N.N. Vdovenko-Martynova

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

E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Received 15 Oct 2021

After peer review 24 Jan 2022

Accepted 10 March 2022

The aim of the study is the identification and evaluation of a new antioxidant activity in a potentially new medicinal raw material of *Actinidia arguta* folia.

Materials and methods. The total content of antioxidants was measured on a Tsvet Yauza-01-AA liquid chromatograph using the amperometric method. In parallel, the antioxidant activity of *Actinidia arguta* extracts was studied *in vitro* in the following dilution range: 62.5 µg/ml, 125 µg/ml, 250 µg/ml, 500 µg/ml and 1000 µg/ml. Herewith, DPPH, superoxide, and hydroxyl radical inhibitory properties of the analyzed samples were evaluated.

The studies of the antioxidant activity with the determination of the activity of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, the concentration of malondialdehyde and diene conjugates, have been conducted *in vivo*.

Results. When studying the antiradical activity (*in vitro* tests), it was found out that the highest radical-inhibiting activity comparable to the individual compound - quercetin, has the extraction from *Actinidia arguta* folia, obtained by the extraction with 40% ethyl alcohol. The IC_{50} value for the given extract in relation to DPPH; superoxide and hydroxyl radical, amounted to 537.6±23.924 µg/ml; 26.6±2.627 µg/ml and 72.6±3.264 µg/ml, respectively, which may indicate that this extract has reducing and radical scavenging properties. In parallel, the study of the total content of antioxidants in terms of quercetin and gallic acid has been carried out. It has also been found out that in the *Actinidia arguta* folia extract, obtained by the extraction with 40% ethyl alcohol, the content of the antioxidants is maximum.

Conclusion. The data obtained using the *in vitro* test were confirmed in the *in vivo* study, in which the course application of the *Actinidia arguta* folia extract, obtained by the extraction with 40% ethyl alcohol to the degree comparable to quercetin, contributed to an increase in the superoxide dismutase activity, a decrease in the lipid peroxidation products. The maximum content of antioxidants for *Actinidia arguta* folia was 0.73±0.007 and 0.47±0.005 mg/g in terms of quercetin and gallic acid, respectively. The extractant was 40% ethyl alcohol.

Keywords: *Actinidia arguta*; flavonoids; antioxidant activity; medicinal plant materials; ethnomedicine

Abbreviations: DPPH- 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl; EDTA – ethylenediaminetetraacetic acid; DC – diene conjugates; TBA-AP – active products of thiobarbituric acid; ROS – reactive oxygen species; SOD – superoxide dismutase; GP – glutathione peroxidase; NADPH – reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; ERK – extracellular regulated kinase; MAPK – mitogen-activated protein kinase.

ВВЕДЕНИЕ

Род Актинидия (*Actinidia* Lindl.) включает порядка тридцати видов, места естественного произрастания которых – Центральная и Восточная Азия, остров Ява. В России это реликтовые растения Дальнего Востока (виды: актинидия Джиральда – *Actinidia giraldi* Diels.; актинидия коломикта – *Actinidia kolomikta* (Maxim.) Maxim.; актинидия острая – *Actinidia arguta* (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq.; актинидия полигамная – *Actinidia polygama* (Siebold et Zucc.) Maxim. Селекционную работу с дальневосточными актинидиями в 1906 г. начал Мичурин И.В., которым был создан селекционный фонд отечественных актинидий [1].

Одним из перспективных видов является *Actinidia arguta* (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq., так как хорошо переносит температурные перепады и отличается стойкостью к пониженным температурам (зимний период), высокой урожайностью. Мичуриным И.В.

из образцов этого вида были выведены сорта: ранний и урожайный [2]. В данное время произрастание *Actinidia arguta* распространилось достаточно далеко за пределы естественного ареала и с каждым годом он все более интересен как перспективный вид для садоводства, так и медицинского использования [4]. Плоды ценятся по содержанию аскорбиновой кислоты [3, 8], а также в связи с высоким содержанием биологически активных веществ (БАВ), обладающих антиоксидантными, адаптогенным и иммуномодулирующими свойствами [5–7]. Актинидия аргута (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq. – известное растение Японии под названием сарунуши, в плодах которых установлено содержание таких БАВ, как: катехины, аскорбиновая кислота, антоцианы, бета-каротины и другие полифенолы, хорошо сохраняющихся и в продуктах переработки. Исследования японских ученых показывают, что компоненты сока *A. arguta* являются

перспективными для потенциального использования в качестве химиопрепаративных агентов [8, 9]. Имеются исследования о том, что виды рода *Actinidia* Lindl. могут быть потенциальным источником природных антиоксидантов [10].

В настоящее время *Actinidia arguta* (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq. успешно выращивается в условиях Кавказских Минеральных Вод и представляет интерес для научного исследования. В течение последних десяти лет нами проводятся наблюдения за выращиваемыми экземплярами в климатических условиях г. Пятигорска. Следует отметить неприхотливость в уходе, морозостойкость, ежегодное плодоношение и неплохую урожайность.

Проведенным скрининговым фитохимическим анализом в листьях *Actinidia arguta* (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq. нами установлено содержание флавоноидов, дубильных веществ, присутствие которых прогнозирует возможную антиоксидантную активность [11].

ЦЕЛЬ. Выявление и оценка антиоксидантной активности потенциально нового лекарственного сырья – актинидии аргута листьев (*Actinidia arguta* folia).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

Объект исследования – актинидии листья (*Actinidia folia*), заготовленные в фазу плодоношения (осень) производящего растения – *Actinidia arguta* семейства *Actinidiaceae*, с экземпляров, выращиваемых в климатических условиях г. Пятигорска Ставропольского края в открытом грунте в районе Новополягорск–Скачки, координаты: 44°01'07" с.ш. и 43°03'12" в.д., высота над уровнем моря 545 м. Идентификация сырья произведена доцентом кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России – Вдовенко-Мартыновой Н.Н. *Actinidia arguta* (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq. – двудомная многолетняя лиана до 15 метров высотой с сильно вьющимся стеблем, который со временем одревеснел. Листья крупные до двенадцати сантиметров длиной, зеленого цвета, осенью становятся ярко-желтого и опадают в ноябре. Плодоносит ежегодно. Плоды – ягода до 3 см длиной, сочная, кисло-сладкого вкуса напоминающего киви.

Получение извлечений и определение суммарного содержания антиоксидантов в пересчете на кверцетин и галловую кислоту

Извлечения для исследования готовили из высушенного измельченного сырья. Суммарное содержание антиоксидантов определяли в пересчете на кверцетин и галловую кислоту. Используя градуировочный график зависимости выходного сигнала от концентрации кверцетина и/или галловой кислоты,

измеряли массовую концентрацию антиоксидантов. Определение проводили на жидкостном хроматографе «Цвет Яуза-01-АА» (ОАО НПО «Химавтоматика», Россия) амперометрическим методом [12–15].

Анализируемое сырье измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито диаметром 0,5 мм. Около 1,0 г (точная навеска) помещали в коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл, добавляли 30 мл экстрагента (вода очищенная, спирт этиловый различной концентрации: 95%, 70%, 40%), нагревали на водяной бане с обратным холодильником 30 минут. После охлаждения фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. Экстракцию повторяли дважды, используя 30 мл экстрагента. Извлечения объединяли и доводили до метки [12–14].

Для каждого образца регистрировали пять последовательных измерений выходного сигнала (площади пика) анализируемого извлечения. При расчетах учитывали разведения.

Массовую концентрацию X (мг/г) рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{X_g \cdot V_n \cdot N}{m_n \cdot 1000}, \quad (1)$$

где: X_g – массовая концентрация антиоксидантов, найденная по градуировочному графику, мг/л; V_n – объем (извлечения) растительного сырья, мл; m_n – навеска растительного сырья, г; N – кратность разбавления анализируемого образца.

Определение фармакологической активности

Антиоксидантную активность извлечений *Actinidia arguta* изучали *in vitro* в следующем диапазоне разведений: 62,5 мкг/мл, 125 мкг/мл, 250 мкг/мл, 500 мкг/мл и 1000 мкг/мл. При этом оценивали ингибирующие свойства 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH), супероксида и гидроксил-радикала анализируемых образцов. Все тесты выполнялись в триплетном варианте.

DPPH тест

Способность изучаемых извлечений *Actinidia arguta* ингибировать образование DPPH радикала в модельной среде оценивалась по методу, описанному Flieger J, и соавт. [16]. Смесь, состоящую из 1 мл анализируемого извлечения в различных концентрациях и 0,5 мл 0,4 мМ раствора DPPH в метаноле («ч.д.а», ЗАО «Вектон», Россия), инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Далее регистрировали изменение оптической плотности изучаемых образцов при $\lambda=518$ нм относительно метилового спирта. Метанольный раствор DPPH принимали за положительный контроль (A_0). В качестве сравнения использовали кверцетин (Sigma-Aldrich, США) в аналогичных концентрациях. Процент ингибирования рассчитывали по формуле [16]:

$$\% \text{ ингибирования} = \frac{A_x \cdot 100}{A_0}, \quad (2)$$

где: A_x – оптическая плотность пробы образца извлечения; A_0 – оптическая плотность пробы положительного контроля.

Оценка гидроксил-радикал ингибирующей активности

Применяли метод, основанный на спектрофотометрическом детектировании окрашенного конденсированного комплекса 2-тиобарбитуровой кислоты и продуктов деградации 2-дезоксирибозы, разрушаемого под действием гидроксил-радикала, генерируемого в реакции Фентона. Модельная среда имела в своем составе: 0,1 мл 2,8 мМ раствора дезоксирибозы; 0,1 мл 0,1 мМ раствора этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА); 0,1 мл 0,1 мМ раствора аскорбата; 0,1 мл фосфатного буфера (pH 7,4) и 1 мл анализируемых извлечений *Actinidia folia* в оцениваемом диапазоне концентраций. Полученную смесь инкубировали при температуре 37°C в течение одного часа. Далее добавляли 1 мл раствора трихлоруксусной кислоты 2,8% и 1 мл раствора 2-тиобарбитуровой кислоты 1%, нагревали 20 мин на водяной бане (100°C). После охлаждения измеряли экстинкцию проб при $\lambda=532$ нм относительно воздуха. Положительным контролем служила среда Фентона без добавления изучаемых экстрактов. В качестве сравнения использовали кверцетин аналогичных концентрациях. Степень ингибирования образования гидроксил-радикала рассчитывали по формуле (2) [17].

Оценка супероксид-радикал ингибирующей активности

Использовали метод анализа, основанный на спектрофотометрической детекции продуктов реакции фотообращения рибофлавина. Модельная среда включала: 0,1 мл раствора изучаемых извлечений *Actinidia folia* в различных концентрациях; 0,1 мл 1,5 мМ раствора нитро-синего тетразолия; 0,2 мл 0,1 М раствора ЭДТА; 0,05 мл 0,12 мМ раствора рибофлавина и 2,55 мл фосфатного буфера (pH 7,4). Смесь инкубировали 5 мин при комнатной температуре. Экстинкцию проб измеряли при $\lambda=560$ нм относительно воздуха. Положительным контролем выступала среда инкубации без добавления изучаемых извлечений. В качестве сравнения использовали кверцетин в аналогичных концентрациях. Процент ингибирования образования супероксид-радикала рассчитывали по формуле (2) [18].

При проведении *in vitro* тестирования величину оптической плотности измеряли на спектрофотометре ПЭ-5400В (Промэколаб, Россия).

Оценка «острой токсичности»

Изучение токсичности извлечений *Actinidia folia* в остром эксперименте проводилось согласно процедуре тестирования «Up and Down», основные поло-

жения которой представлены в OECD «Руководстве по оценке пероральной токсичности химических соединений №425».

Согласно принципам оценки «острой токсичности», изложенных в OECD №425 эксперимент по изучению токсичности исследуемых образцов предполагает наличие двух этапов. Первый этап представляет собой «лимит-тест», в котором изучаемые объекты вводились перорально в дозе 5000 мг/кг. При гибели 3-х животных производили основное тестирование, в противном случае за величину LD_{50} принимали значение 5000 мг/кг. Наблюдение за животными осуществляли на протяжении 14-ти дней с момента введения изучаемых объектов. Исследование «острой токсичности» анализируемых извлечений *Actinidia folia* выполняли на мышах-самцах линии Balb/c массой 20–25 грамм, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область, Россия), прошедших микробиологический контроль и 2-недельный карантин. Животные содержались в стандартных условиях: температура воздуха $20 \pm 2^\circ\text{C}$, относительная влажность $60 \pm 5\%$ при суточном цикле 12 часов день/12 часов ночь и свободном доступе к корму и воде. Дизайн исследования и условия содержания животных соответствовали общепринятым стандартам экспериментальной этики¹. Концепция работы была одобрена локальным этическим комитетом ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ (протокол № 2 от 20.03.2019).

Оценка антиоксидантной активности исследуемых экстрактов *in vivo*

In vivo изучение антиоксидантных свойств извлечений *Actinidia folia* выполнено на 60-ти крысах-самцах линии Wistar массой 200–230 грамм. Содержание животных соответствовало таковому при оценке «острой токсичности». Исследуемые извлечения (спирт этиловый 95% – шифр A95; спирт этиловый 70% – шифр A70; спирт этиловый 40% – шифр A40 и водное извлечение – шифр АВ) вводили *per os* в дозе 1/50 от LD_{50} на протяжении 10-ти дней крысам без патологии. После чего у животных производили забор крови (из брюшной аорты) в шприц с цитратным напылением, далее крыс декапитировали под хлоралгидратной анестезией (350 мг/кг интраперитонеально). Кровь центрифугировали в режиме 1000g в течение 15 мин., с получением сыворотки, в которой определяли изменение про/антиоксидантного равновесия. Веществом сравнения выступал кверцетин в дозе 100 мг/кг, который вводили по аналогичной исследуемых извлечений схеме [19].

Определение концентрации диеновых конъюгатов

Содержание диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови животных определяли спектрофотоме-

¹ Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010.

трическим методом. ДК извлекали смесью: гептан-изопропанол (1:1). Количество ДК рассчитывали по молярному коэффициенту экстинкции конъюгированных диенов при $\lambda=233$ нм $2,2 \times 10^5 \text{ М}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ и выражали в нмоль/мл. Величину оптической плотности измеряли на спектрофотометре ПЭ-5400В (Промэк-лаб, Россия) [20].

Определение концентрации ТБК-активных продуктов (ТБК-АП)

Содержание ТБК-АП определяли спектрофотометрической детекцией при $\lambda=532$ нм окрашенных продуктов реакции конденсации перекисных продуктов с 2-тиобарбитуровой кислотой. При этом окраска образующегося раствора пропорциональна концентрации ТБК-АП. Содержание ТБК-АП рассчитывали по величине молярного коэффициента экстинкции малонового диальдегида ($1,56 \times 10^5 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$). Полученные результаты выражали в нмоль/мл. Величину оптической плотности измеряли на спектрофотометре ПЭ-5400В [21].

Определение активности каталазы

Активность каталазы оценивали спектрофотометрическим методом в реакции деструкции пероксида водорода, определяемого взаимодействием с раствором молибдата аммония 4%. Интенсивность окраски продукта реакции оценивали при $\lambda=410$ нм. Активность каталазы рассчитывали по разности экстинкций опытной и холостой проб, используя коэффициент молярной экстинкции перекиси водорода, равный $22,2 \times 10^3 \text{ ММ}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$ и выражали в нмоль/мин/мл. Величину оптической плотности измеряли на спектрофотометре ПЭ-5400В [22].

Определение активности супероксиддисмутазы

Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивали ксантинооксидазным методом. Среда инкубации содержала: ксантин 0,05 ммоль/л; 2-(4-йодофенил)-3-(4-нитрофенол)-5-фенилтетразолия хлорид 0,025 ммоль/л; ЭДТА 0,94 ммоль/л, ксантинооксидаза 80 Ед/л, CAPS буфер – 40 ммоль/л. Экстинкцию проб регистрировали при $\lambda=505$ нм. Активность СОД выражали в Ед/л. Величину оптической плотности измеряли на спектрофотометре ПЭ-5400В [23].

Определение активности глутатионпероксидазы

Активность глутатионпероксидазы (ГП) определяли в сопряженной глутатионредуктазной реакции по убыли НАДФН. Среда инкубации включала: 1 ммоль/л ЭДТА, 50 мМ К,Na-фосфатный буфера, рН 7,4; 1 ед. акт./мл глутатионредуктазы; 20 ммоль/л НАДФН; 1 ммоль/л глутатиона (GSH); 30–60 мкг белка на 1 мл среды. Экстинкцию проб регистрировали при $\lambda=340$ нм. Реакцию начинали добавлением гидропе-

роксида кумола в концентрации 1,5 ммоль/л проводили при температуре 25°C. Активность ГП выражали в Ед/л. Величину оптической плотности измеряли на спектрофотометре ПЭ-5400В [24].

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов производили с применением программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, США). Данные выражали в виде $M \pm SEM$. Статистически значимые отличия между группами тестирования *in vivo* определяли методом однофакторного дисперсионного анализа с пост-тестом Ньюмена-Кейсла. Величину IC_{50} для тестов *in vitro* рассчитывали методом пробит-анализа. Показатель LD_{50} определяли методом максимального правдоподобия с применением программного обеспечения AOT425statpgm report (OECD TG 425 2002, США) [25].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение суммарного содержания антиоксидантов

Общее содержание антиоксидантов в пересчете на кверцетин и галловую кислоту, площади пиков, кратность разбавления представлены в таблице 1.

Установлено содержание антиоксидантов в исследуемых извлечениях, полученных экстракцией актинидии листьев водой очищенной, спиртом этиловым различной концентрации. Анализируя данные таблицы 1, можно сделать вывод, что максимальное содержание суммы антиоксидантов в пересчете на кверцетин и галловую кислоту обнаружено в извлечении актинидии листьев, полученном экстракцией спиртом этиловым 40%.

Оценка антиоксидантной активности *in vitro*

При исследовании антиоксидантных свойств изучаемых извлечений в тестах *in vitro* было установлено, что в отношении DPPH-радикала анализируемого извлечения характеризовались незначительной ингибирующей активностью, о чем может свидетельствовать значение IC_{50} , которое для объектов под шифрами A95, A70 и АВ составляло $1150,9 \pm 52,321$ мкг/мл, $1660,9 \pm 45,954$ мкг/мл и $1918,5 \pm 85,617$ мкг/мл соответственно. В то же время IC_{50} для извлечений из *Actinidia folia*, полученных экстракцией спиртом этиловым 40%, и кверцетина составляло $537,6 \pm 23,924$ мкг/мл и $519,4 \pm 45,296$ мкг/мл соответственно (рис. 1).

В отношении супероксид-радикала наиболее выраженную ингибирующую активность проявляли изучаемые извлечения под шифрами A95, A40 и кверцетин: показатель IC_{50} составил $30,7 \pm 1,238$ мкг/мл, $26,6 \pm 2,627$ мкг/мл и $11,3 \pm 1,974$ мкг/мл соответственно. При этом извлечения A70 ($IC_{50} = 204,3 \pm 9,114$ мкг/мл) и АВ ($IC_{50} = 262,9 \pm 7,856$ мкг/мл) генерацию супероксид-радикала в модельной среде ингибировали в меньшей степени (рис. 2).

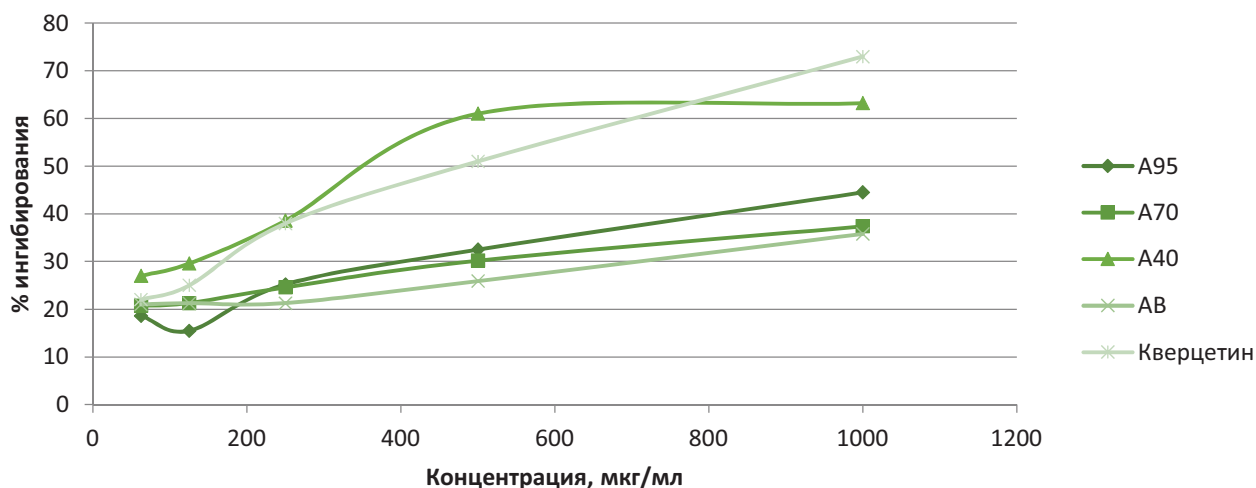


Рисунок 1 – Результаты оценки DPPH-ингибирующей активности исследуемых извлечений и кверцетина
Примечание: A95 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 95%; A70 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 70%; A40 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 40%; AB – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией водой очищенной.

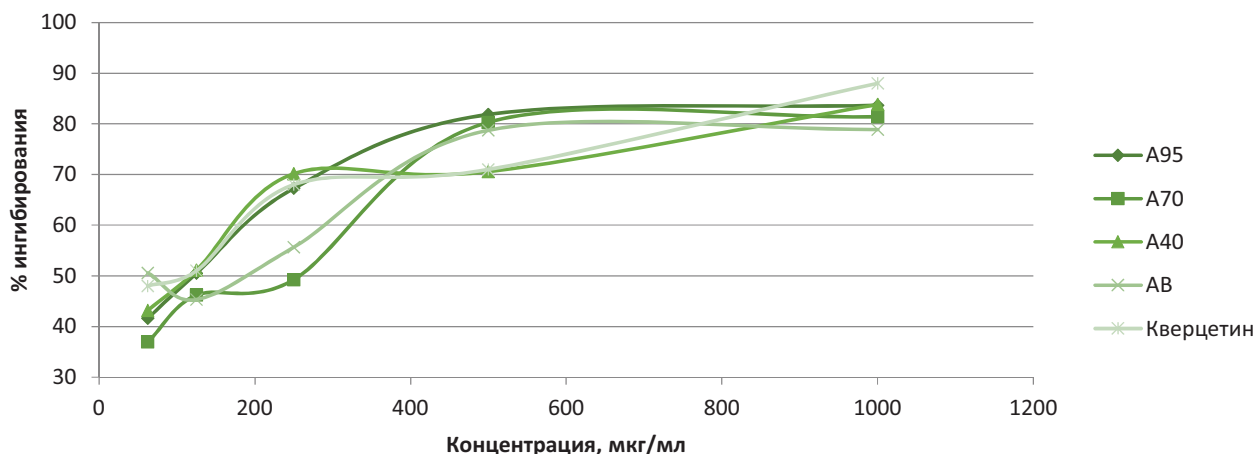


Рисунок 2 – Результаты оценки супероксид-радикал-ингибирующей активности исследуемых экстрактов и кверцетина

Примечание: A95 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 95%; A70 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 70%; A40 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 40%; AB – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией водой очищенной.

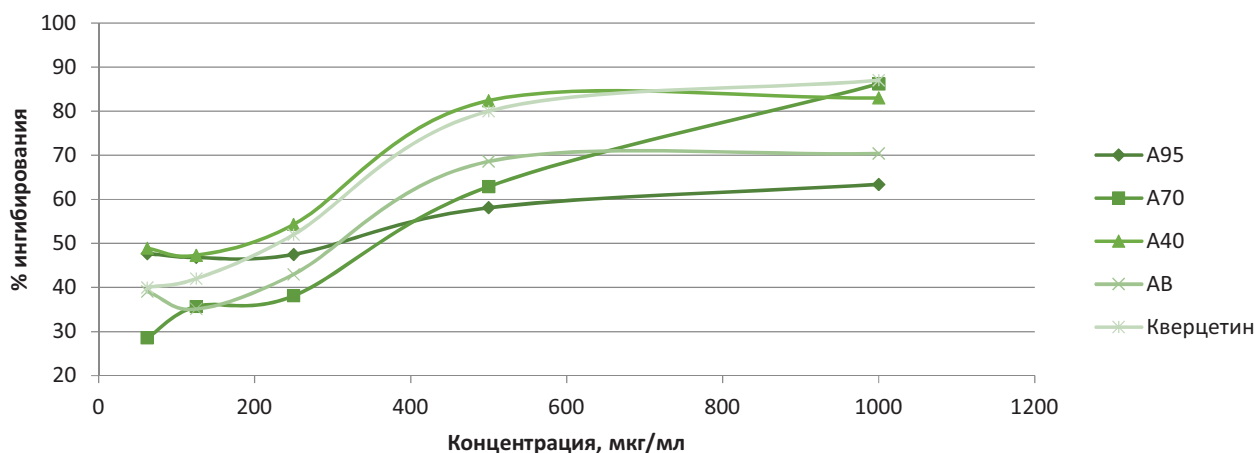


Рисунок 3 – Результаты оценки гидроксил-радикал-ингибирующей активности исследуемых извлечений и кверцетина

Примечание: A95 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 95%; A70 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 70%; A40 – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией спиртом этиловым 40%; AB – извлечение из листьев актинидии, полученное экстракцией водой очищенной.

Таблица 1 – Содержание антиоксидантов (в пересчете на кверцетин и галловую кислоту) в извлечениях из *Actinidia arguta* (Siebold et Zucc.) Planch. ex Miq. листьев

Название сырья	Используемые экстрагенты	Площадь пика (нА/с)	Кратность разбавления анализируемого образца	Содержание антиоксидантов, мг/г (n=6) в пересчете	
				на кверцетин	на галловую кислоту
Листья	спирт этиловый 95%	2963,04	–	0,268±0,005	0,172±0,003
	спирт этиловый 70%	3210,95	2	0,584±0,009	0,375±0,004
	спирт этиловый 40%	4262,38	6	2,215±0,007	1,436±0,006
	вода очищенная	3991,70	2	0,734±0,007	0,475±0,005

Таблица 2 – Результаты определения «острой токсичности» исследуемых извлечений актинидии листьев

№ животного	Вес, г	Исследуемые объекты				Доза
		A95	A70	A40	AB	
1	22	O (S)				5000 мг/кг, per os
2	21	O (S)				
3	20	O (S)				
4	23		O (S)			
5	22		O (S)			
6	20		O (S)			
7	24			O (S)		
8	25			O (S)		
9	25			O (S)		
10	24				O (S)	
11	21				O (S)	
12	22				O (S)	

Примечание: O – отсутствие гибели в первые сутки наблюдения; (S) – отсутствие гибели в течении 14-ти дней наблюдения.

Таблица 3 – Изменение про/антиоксидантного равновесия на фоне курсового введения исследуемых извлечений и кверцетина животным без патологии

Группа	Интakтные животные (n=10)	A95 (n=10)	A70 (n=10)	A 40 (n=10)	AB (n=10)	Кверцетин (n=10)
СОД, Ед/л	300,5±7,129 μ	304,4±8,432 μ	307,1±8,391μ	371±8,377*	309,5±7,973 μ	395,47±8,439*
ГП, Ед/л	602,6±5,946	601,56±6,188	603,71±6,163	664,91±9,779*	604,75±9,050	657,29±6,129
Каталаза, нмоль/мин/мл	0,863±0,0145	0,944±0,024	0,76±0,076 μ	1,188±0,084*	0,919±0,041	1,287±0,082*
ТБК-АП, нмоль /мл	5,4±0,524	4,36±0,611	4,43±0,298	3,75±0,173*	4,62±0,596	3,67±0,655*
ДК, нмоль/мл	10,8±0,696	9,71±0,31	9,74±0,454	7,31±0,271*	9,55±0,21	7,52±0,481*

Примечание: * – статистически значимо относительно интактных животных (p<0,05; критерий Ньюмена-Кейсла); μ – статистически значимо относительно животных, получавших извлечение A40 (p<0,05; критерий Ньюмена-Кейсла).

Образование гидроксил-радикала в модельной смеси наиболее значимо ингибировало внесение в среду исследуемого извлечения из листьев актинидии, полученного экстракцией спиртом этиловым 40% ($IC_{50} = 72,6 \pm 3,264$ мкг/мл). В тоже время IC_{50} для изучаемых объектов A95; A70; AB и кверцетина составило $245,6 \pm 10,237$ мкг/мл; $382,5 \pm 11,974$ мкг/мл; $356,0 \pm 12,987$ мкг/мл и $192,2 \pm 7,515$ мкг/мл соответственно (рис. 3).

Оценка «острой токсичности» исследуемых извлечений *Actinidia folia*

В ходе оценки «острой токсичности» (табл. 2) ис-

следуемых извлечений было установлено, что при проведении «лимит-теста» (введение изучаемых объектов в дозе 5000 мг/кг, per os) как ранней, так и отсроченной гибели животных отмечено не было. При этом значимых отклонений в общем состоянии животных, поведенческой активности, сенсомоторном восприятии – не отмечалось. Таким образом, на основании данных, полученных в ходе реализации «лимит-теста», к проведению основного тестирования не приступали, а за величину LD_{50} для всех исследуемых объектов принимали значение 5000 мг/кг, что позволяет отнести изучаемые извлечения

Actinidia folia к 5-му классу токсичности по GSH-классификации².

Оценка антиоксидантной активности исследуемых извлечений из листьев актинидии *in vivo*

Основываясь на результатах определения «острой токсичности» изучаемых извлечений актинидии листьев, вводимая доза исследуемых объектов, при оценке антиоксидантной активности *in vivo*, составила 100 мг/кг (перорально). Результаты данного блока экспериментальной работы представлены в таблице 2.

На фоне 10-ти дневного введения кверцетина животным без патологического фона отмечено повышение активности СОД и каталазы по сравнению с интактными животными на 31,6% ($p < 0,05$) и 49,1% ($p < 0,05$). При этом каталитические свойства ГП у крыс, получавших кверцетин, статистически значимо не отличались от таковых у интактных животных (табл. 3). Также следует отметить, что при применении кверцетина, наблюдалось снижение (относительно интактных крыс) концентрации ДК и ТБК-АП в сыворотке крови животных на 30,3% ($p < 0,05$) и 32% ($p < 0,05$) соответственно. Как видно из полученных данных (табл. 3), курсовое введение животным без патологии извлечений под шифрами А95, А70 и АВ значимого влияния на изменение про/антиоксидантного равновесия не оказало. В тоже время при применении извлечения А40 отмечено повышение активности СОД, ГП и каталазы в сравнении с интактными крысами на 23,5% ($p < 0,05$); 10,3% ($p < 0,05$) и 37,7% ($p < 0,05$) соответственно, сопровождаемое уменьшением концентрации ТБК-АП и ДК на 30,5% ($p < 0,05$) и 32,3% ($p < 0,05$) соответственно. При этом показатели, характеризующие состояние про/антиоксидантного равновесия, у животных, получавших кверцетин и изучаемые извлечения актинидии листьев, полученные экстракцией спиртом этиловым 40%, статистически значимо не отличались. Следует отметить, что активность СОД в сыворотке крови крыс, которым вводили экстракт А40, была на 21,9% ($p < 0,05$); 20,8% ($p < 0,05$) и 19,8% ($p < 0,05$) выше аналогичного показателя у животных, получавших исследуемые объекты под шифрами А95, А70 и АВ соответственно. Также активность каталазы при применении извлечений А40 превосходила таковую у животных, которые получали экстракт А70 на 56,3% ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Активные формы кислорода (АФК) образуются в клетках в процессе метаболизма и выполняют множество физиологических процессов, таких как регуляция клеточной пролиферации, микроциркуляторного кровотока, реакций апоптоза, экспрессия генов [26].

Однако гиперпродукция свободных радикалов негативно сказывается на состоянии клеток и всего организма в целом. Нарушение редокс-равновесия между продукцией АФК и их инактивацией системой антиоксидантной защиты обуславливает пероксидацию мембранных липидов, структурных белков, ДНК, углеводов, ферментов, что, в конечном счете, приводит к гибели клетки [27].

В определенных физиологических рамках система эндогенной антиоксидантной защиты призвана уменьшать отрицательное влияние оксидантов на организм. Эндогенные антиоксидантные ферменты, такие как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, глутатионредуктаза, обеспечивают своевременную инактивацию АФК, что предотвращает их негативное влияние на клетки [28].

В то же время смещение редокс-статуса в сторону прооксидантов и недостаточная активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты способствуют развитию окислительного стресса, который играет существенную роль в патогенезе ряда заболеваний: онкопатология, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, алкогольная дистрофия печени, деменция, атеросклероз, болезнь Паркинсона [29].

Известно, в ряду АФК наибольшей цитотоксичностью обладают супероксидный радикал и его производные (пероксонитрит), а также гидроксильный радикал, которые посредством прямого деструктивного действия и косвенных реакций (как правило с вовлечением в патологический каскад вторичных эффекторных систем, например, ERK и MAPK-киназы) приводят к гибели клетки [30].

Недостаточная активность эндогенной антиоксидантной защиты и сопряженный с этим рост количества АФК требуют назначения экзогенных антиоксидантов, среди которых особенно выделяются средства природного происхождения [31].

Данное исследование было посвящено изучению антиоксидантной активности извлечений, полученных из листьев актинидии. В работе оценена антиокислительная активность 95%, 70% и 40% спиртовых извлечений, а также водного извлечения с применением *in vitro* и *in vivo* подходов. Так, при изучении антирадикальной активности (*in vitro* тесты) установлено, что наиболее высокой (в ряду изучаемых объектов) радикал-ингибирующей активностью, сопоставимой с индивидуальным соединением – кверцетином, обладает извлечение из актинидии аргута листьев, полученные экстракцией спиртом этиловым 40%. Величина IC_{50} для данного извлечения в отношении DPPH; супероксид и гидроксил-радикала составила $537,6 \pm 23,924$ мкг/мл, $26,6 \pm 2,627$ мкг/мл и $72,6 \pm 3,264$ мкг/мл соответственно, что может свидетельствовать о наличии у данного извлечения восстановительных и радикал-сквенджерных свойств [32].

² Там же.

Параллельно проводилось изучение суммарного содержания антиоксидантов в пересчете на кверцетин и галловую кислоту. Также было обнаружено в извлечении актинидии аргута листьев, полученном экстракцией спиртом этиловым 40%, максимальное содержание антиоксидантов.

Известно, что DPPH – тест является наиболее распространенным подходом для оценки акцепторных свойств фенольных соединений. Принцип анализа основан на принципе восстановления свободного радикала DPPH путем акцептирования атома водорода из соединения-донора и конверсии окраски из фиолетовой в желтую. Таким образом, данный подход позволяет с достаточно высокой достоверностью оценить акцепторные свойства биологически активных веществ [33].

В тоже время супероксид- и гидроксил радикал *in vitro* тесты основаны на способности анализируемого объекта подавлять образование АФК в модельной среде и, соответственно, позволяют оценить сквенджерную активность [34, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Максимальное содержание антиоксидантов для актинидии аргута листьев $0,73 \pm 0,007$ и $0,47 \pm 0,005$ мг/г в пересчете на кверцетин и галловую кислоту соответственно. Экстрагент – спирт этиловый 40%.

Данные, полученные в тесте *in vitro*, были подтверждены в исследовании *in vivo*, в котором курсовое применение извлечения актинидии листьев, полученного экстракцией спиртом этиловым 40%, в сопоставимой с кверцетином степени, способствовало увеличению активности СОД, ГП и каталазы. Также данное извлечение способствовало снижению продуктов липопероксидации у животных без патологического фона, что дает основание предполагать наличие у исследуемого экстракта А40 высокой антиоксидантной активности. Все вышесказанное в совокупности с низкой токсичностью ($LD_{50} \geq 5000$ мг/кг, перорально) делает данное извлечение перспективным объектом для дальнейшего изучения с целью создания лекарственного средства с антиоксидантным действием.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторский коллектив выражает искреннюю благодарность безвременно ушедшему из жизни, д.м.н., профессору А.В. Воронкову за помощь в подготовке данной статьи.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.И. Поздняков – разработка концепции исследования, постановка *in vivo* эксперимента, статистическая обработка результатов исследования, подготовка окончательного варианта рукописи; С.Л. Аджиахметова – разработка концепции исследования, получение анализируемых экстрактов, проведение *in vitro* исследования, подготовка окончательного варианта рукописи; Н.Н. Вдовенко-Мартынова – анализ литературы, идентификация сырья, получение анализируемых экстрактов, подготовка окончательного варианта рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Козак Н.В., Темирбекова С.К., Куликов И.М. Новый сорт актинидии коломикта памяти Колбасиной. // Плодоводство и ягодоводство России. – 2014. – Т. 38, №1. – С. 194–199.
2. Денисов Н.И. Опыт интродукции актинидии аргута (*Actinidia arguta* (Siebold&Zucc.) Planch. Ex Miq.) на юг Дальнего Востока России // Вестник ИргСХА. – 2012. – №52. – С. 34–41.
3. Брыксин Д.М. Характеристика сортов *Actinidia kolomikta* по средней массе плода. В сб. Агроэкологические аспекты устойчивого развития АПК материалы XV Международ. научн. конференц.– 2018. – С. 384–386.
4. Ковешникова Е.Ю. Оценка устойчивости сортов актинидии к болезням и вредителям в условиях ЦЧР // Плодоводство и ягодоводство России: сб. научн. работ. – 2013. – Т. 36. – С. 275–281.
5. Козак Н.В., Мертвищева М.Е., Мотылева С.М. Изучение образцов генетической коллекции актинидии аргута *Actinidia arguta* (SieboldExZucc.) Planch. ex Miq. по признакам «общая антиоксидантная активность» и «содержание аскорбиновой кислоты» в плодах // Актуальные направления научных исследований: от теории к практике. – 2016. – Т. 1, №7. – С. 178–179.
6. Мотылева С.М., Козак Н.В., Мертвищева М.Е. антиоксидантная активность листьев и плодов трех видов *Actinidia* Lindl., интродуцированных в Подмоскowie // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования. – 2015. – №11. – С. 57–60.
7. Latocha P. The Nutritional and Health Benefits of Kiwiberry (*Actinidia arguta*) – a Review // Plant Foods Hum. Nutr. – 2017. – Vol. 72, No.4. – P. 325–334. DOI: 10.1007/s11130-017-0637-y.
8. Гомель Д., Рязанова Л.Г. Актинидия в условиях Прикубанской зоны садоводства. В сб.: Научное обеспечение агропромышленного комплекса. Сборник статей по материалам X Всерос. конф. молодых уч., посвященной 120-летию И. С. Косенко. – 2017. – С. 676–677.
9. Nishimura M., Okimasu Y., Miyake N., Tada M., Hida R., Negishi T., Arimoto-Kobayashi S. Inhibitory effect of *Actinidia arguta* on mutagenesis, inflammation and two-stage mouse skin tumorigenesis // Genes. Environ. – 2016. – Vol. 38. – Art. No.25. DOI: 10.1186/s41021-016-0053-9.
10. Stefaniak J., Łata B. *Actinidia arguta* Leaf as a Donor of Potentially Healthful Bioactive Compounds: Implications of Cultivar, Time of Sampling and Soil N Level // Molecules. – 2021. – Vol. 26, No.13. – Art. ID: 3871. DOI: 10.3390/molecules26133871.
11. Вдовенко-Мартынова Н.Н., Аджиахметова С.Л., Безроднова Е.И., Поздняков Д.И. Исследования по выявлению показателей подлинности растительного сырья – *Actinidia arguta* folia и содержанию основных групп биологически активных веществ // Бюллетень Государственного Никит-

- ского ботанического сада. – 2021. – № 138. – С. 101–109. – DOI 10.36305/0513-1634-2021-138-101-109.
12. Пат. 2238554 Российская Федерация, МКИ G01 N33/15 N27/26. Способ определения суммарной антиоксидантной активности биологически активных веществ / В.П. Пахомов [и др.] (РФ). – № 2003123072/15; заявл. 25.07.03; опубл. 20.10.04, Бюл. – № 15. – 3 с.
 13. Яшин А.Я., Яшин Я.И. Прибор для определения антиоксидантной активности растительных лекарственных экстрактов и напитков // Журн. междунар. информационная система по резонансным технологиям. – 2004. – №34. – С. 10–14.
 14. Яшин А.Я. Инжекционно-проточная система с амперометрическим детектором для селективного определения антиоксидантов в пищевых продуктах и напитках // Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. – 2008. – № 2. – С. 130–135.
 15. Аджихметова С.Л., Андреева О.А., Оганесян Э.Т. Антиоксидантная активность экстрактов из листьев, плодов и стеблей крыжовника отклоненного (*Grossularia reclinata* (L.) Mill.) // Фундаментальные исследования. – 2013. – №10, Т.6 – С. 1297–1301.
 16. Flieger J., Flieger M. The [DPPH•/DPPH-H]-HPLC-DAD Method on Tracking the Antioxidant Activity of Pure Antioxidants and Goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) Hydroalcoholic Extracts // Molecules. – 2020. – Vol. 25, No.24. – Art. ID: 6005. DOI: 10.3390/molecules25246005.
 17. Monga D., Ilager D., Shetti N.P., Basu S., Aminabhavi T.M. 2D/2d heterojunction of MoS₂/g-C₃N₄ nanoflowers for enhanced visible-light-driven photocatalytic and electrochemical degradation of organic pollutants // J. Environ. Manage. – 2020. – Vol.274. – Art. ID: 111208. DOI: 10.1016/j.jenvman.2020.111208.
 18. Gushiken L.F.S., Beserra F.P., Hussni M.F., Gonzaga M.T., Ribeiro V.P., de Souza P.F., Campos J.C.L., Massaro T.N.C., Hussni C.A., Takahira R.K., Marcato P.D., Bastos J.K., Pellizzon C.H. Beta-caryophyllene as an antioxidant, anti-inflammatory and re-epithelialization activities in a rat skin wound excision model // Oxid. Med. Cell Longev. – 2022. – Vol. 2022. – Art. ID: 9004014. DOI: 10.1155/2022/9004014.
 19. Sohaib M., Butt M.S., Shabbir M.A., Shahid M. Lipid stability, antioxidant potential and fatty acid composition of broilers breast meat as influenced by quercetin combination with α -tocopherol enriched diets // Lipids Health Dis. – 2015. – Vol. 14. – Art. No. 61. DOI:10.1186/s12944-015-0058-6.
 20. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
 21. Aguilar Diaz De Leon J., Borges C.R. Evaluation of Oxidative Stress in Biological Samples Using the Thiobarbituric Acid Reactive Substances Assay // J. Vis. Exp. – 2020. – Vol. 159. DOI: 10.3791/61122.
 22. Lu G., Tan W., Li G., Yang M., Wang H. Effects of carbendazim on catalase activity and related mechanism // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. – 2020. – Vol. 27, No.20. – P. 24686–24691. DOI: 10.1007/s11356-019-06125-7.
 23. Robbins M.E., Cho H.Y., Hansen J.M., Luchsinger J.R., Locy M.L., Velten M., Kleeberger S.R., Rogers L.K., Tipple T.E. Glutathione reductase deficiency alters lung development and hyperoxic responses in neonatal mice // Redox. Biol. – 2021. – Vol.38. – Art ID: 101797. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101797.
 24. Derindağ G., Akgül H.M., Kızıltunç A., Özkan H.İ., Kızıltunç Özmen H., Akgül N. Evaluation of saliva glutathione, glutathione peroxidase, and malondialdehyde levels in head-neck radiotherapy patients // Turk. J. Med. Sci. – 2021. – Vol. 51, No.2. – P. 644–649. DOI: 10.3906/sag-2006-84.
 25. Blum C.A., Velly L., Brochet C., Ziegler F., Tavalacci M.P., Hausfater P., Lvovschi V.E. Relevance of cortisol and copeptin blood concentration changes in an experimental pain model // Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12, No.1. – Art. ID: 4767. DOI: 10.1038/s41598-022-08657-4.
 26. Pisoschi A.M., Pop A., Cimpeanu C., Predoi G. Antioxidant Capacity Determination in Plants and Plant-Derived Products: A Review // Ox. Med. And Cell Long. – 2016. – Vol. 2016. – Art. ID: 9130976. DOI: 10.1155/2016/9130976.
 27. Lin C., Zheng X., Lin S., Zhang Y., Wu J., Li Y. Mechanotransduction Regulates the Interplays Between Alveolar Epithelial and Vascular Endothelial Cells in Lung // Front. Physiol. – 2022. – Vol. 13. – Art. ID: 818394. DOI: 10.3389/fphys.2022.818394.
 28. Kumar P., Tanwar R., Gupta V., Upadhyay A., Kumar A., Gaikwad K.K. Pineapple peel extract incorporated poly(vinyl alcohol)-corn starch film for active food packaging: Preparation, characterization and antioxidant activity // Int. J. Biol. Macromol. – 2021. – Vol. 187. – P. 223–231. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.07.136.
 29. Zhang M.S., Liang J.H., Yang M.J., Ren Y.R., Cheng D.H., Wu Q.H., He Y., Yin J. Low Serum Superoxide Dismutase Is Associated with a High Risk of Cognitive Impairment After Mild Acute Ischemic Stroke // Front. Aging Neurosci. – 2022. – Vol. 14. – Art. ID: 834114. DOI: 10.3389/fnagi.2022.834114.
 30. Chainy G.B.N., Sahoo D.K. Hormones and oxidative stress: an overview // Free Radic. Res. – 2020. – Vol. 54, No.1. – P. 1–26. DOI: 10.1080/10715762.2019.1702656.
 31. Kim S., Yang H.Y., Lee H.J., Ju J. In Vitro Antioxidant and Anti-Colon Cancer Activities of Sesamum indicum L. Leaf Extract and Its Major Component, Pedalium // Foods. – 2021. – Vol.10, No.6. – Art. No. 1216. DOI: 10.3390/foods10061216.
 32. Ahmad N.A., Jumbri K., Ramli A., Abd Ghani N., Ahmad H., Lim J.W. A Kinetic Approach of DPPH Free Radical Assay of Ferulate-Based Protic Ionic Liquids (PILs) // Molecules. – 2018. – Vol. 23, No.12. – Art. No. 3201. DOI: 10.3390/molecules23123201.
 33. Rajan V.K., Muraleedharan K. A computational investigation on the structure, global parameters and antioxidant capacity of a polyphenol, Gallic acid // Food Chem. – 2017. – Vol. 220. – P. 93–99. DOI: 10.1016/j.foodchem.
 34. Hung M.W., Yeung H.M., Lau C.F., Poon A.M.S., Tipoe G.L., Fung M.L. Melatonin Attenuates Pulmonary Hypertension in Chronically Hypoxic Rats // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – 18, No.6. – Art. No. 1125. DOI: 10.3390/ijms18061125.
 35. Szanto I. NADPH Oxidase 4 (NOX4) in Cancer: Linking Redox Signals to Oncogenic Metabolic Adaptation // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol.23, No.5. – Art. No. 2702. DOI: 10.3390/ijms23052702.

АВТОРЫ

Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5595-8182. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

Аджихметова Симилла Леонтьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры органической химии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6924-8563. E-mail: similla503@mail.ru

Вдовенко-Мартынова Наталия Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-6425-4315. E-mail: martynovann@yandex.ru

УДК 615.038



ИЗУЧЕНИЕ ОТДАЛЕННЫХ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ФАВИПИРАВИРА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

О.А. Радаева¹, Л.А. Балыкова¹, К.Я. Заславская¹, А.В. Таганов², П.А. Белый³,
Ю.А. Костина¹, Е.В. Негоднова¹, С.В. Машнина¹, Д.Д. Бесшейнов¹, М.С. Искандярова¹,
В.В. Еремеев¹, Н.М. Чумаков¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26а

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

E-mail: radaevamed@mail.ru

Получена 07.02.2022

После рецензирования 15.03.2022

Принята к печати 20.04.2022

В статье представлены современные научные данные в отношении отдаленных клинико-патогенетических эффектов противовирусного препарата Арепливир (фавипиравир) в постковидном периоде у пациентов с метаболическим синдромом.

Цель. Изучить отдаленные цитокин-опосредованные (IL-6/sIL6r и LIF/sLIFr) патогенетические эффекты применения препарата на основе фавипиравира («Арепливир®») на частоту развития осложнений у пациентов с метаболическим синдромом в постковидном периоде.

Материал и методы. С одобрения локального этического комитета при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (протокол № 5 от 17 мая 2020) проведено «Открытое проспективное сравнительное исследование эффективности применения препарата «Арепливир®» (фавипиравир) в отношении снижения риска развития осложнений в постковидном периоде у пациентов с метаболическим синдромом» в Республике Мордовия.

В исследование включены 190 пациентов с метаболическим синдромом, получавших амбулаторное лечение в связи с COVID-19 на базе поликлиник г. Саранска в период с февраля 2021 по март 2021. Диагноз COVID-19 был выставлен в соответствии с актуальными временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции.

Результаты. Анализ наблюдения пациентов с метаболическим синдромом в течение 1 года после перенесенного COVID-19 определил достоверные отличия в частоте осложнений в зависимости от приема лекарственного препарата на основе фавипиравира. Пациенты, получавшие фавипиравир на раннем этапе заражения, характеризовались более низким уровнем содержания в сыворотке крови четырех представителей семейства интерлейкина 6-IL-6 (IL-6, sIL6r и LIF, sLIFr) через 10, 30 и 180 дней после клинико-лабораторного выздоровления ($p < 0,001$). Среднестатистические изменения в системе IL-6/sIL6r группы, принимающих фавипиравир, составляли 90% и были выше, чем у группы без приема противовирусных препаратов. В группе пациентов, принимавших фавипиравир, наблюдалась значимая ($p < 0,001$) положительная динамика показателя sLIFr, тогда как в группе сравнения наблюдался рост данного показателя.

Протективное действие при раннем использовании фавипиравира характеризовалось уменьшением частоты сердечно-сосудистых осложнений, снижением риска развития ОНМК и ОКС в 2,66 раза в постковидном периоде.

Для цитирования: О.А. Радаева, Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская, А.В. Таганов, П.А. Белый, Ю.А. Костина, Е.В. Негоднова, С.В. Машнина, Д.Д. Бесшейнов, М.С. Искандярова, В.В. Еремеев, Н.М. Чумаков. Изучение отдаленных клинико-патогенетических эффектов противовирусного лекарственного препарата на основе фавипиравира в постковидном периоде у пациентов с метаболическим синдромом. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):217-228. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-217-228

© О.А. Радаева, Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская, А.В. Таганов, П.А. Белый, Ю.А. Костина, Е.В. Негоднова, С.В. Машнина, Д.Д. Бесшейнов, М.С. Искандярова, В.В. Еремеев, Н.М. Чумаков, 2022

For citation: O.A. Radaeva, L.A. Balykova, K.Ya. Zaslavskaya, A.V. Taganov, P.A. Bely, Yu.A. Kostina, E.V. Negodnova, S.V. Mashnina, D.D. Bessheynov, M.S. Iskandiarova, V.V. Ereemeev, N.M. Chumakov. Study of long-term clinical and pathogenetic effects of favipiravir-based anti-viral drug in patients with metabolic syndrome in post-covid period. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2):217-228. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-217-228

Заключение. Терапия арепливиrom в остром периоде коронавирусной инфекции позволила своевременно снизить вирусную нагрузку, что способствует корректровке провоспалительного вектора иммунного реагирования на постковидном этапе и, соответственно, снижает риск прогрессирования атеросклероза, транзиторных нарушений мозгового кровообращения со снижением когнитивных функций, эндотелиальной дисфункции и может рассматриваться в качестве вторичной профилактики жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: Арепливиr; фавипиравир; COVID-19; постковидный синдром; метаболический синдром

Список сокращений: MC – метаболический синдром; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; АлТ – аланинаминотрансфераза; АсТ – аспартатаминотрансфераза; ИМТ – индекс массы тела; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ЭКГ – электрокардиограмма; ЖНВЛП – жизненно необходимые важнейшие лекарственные препараты; РНК – рибонуклеиновая кислота; ИФА – иммуноферментный анализ; ДИ – доверительный интервал; IL-6 – интерлейкин 6; sIL-6R – растворимый рецептор интерлейкина 6; sLIFr – растворимый рецептор лейкоингибирующего фактора; LIF – лейкоингибирующий фактор; iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; ADMA – асимметричный диметиларгинин; SDMA – симметричный диметиларгинин; NO – оксид азота; СПВкф – скорости пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте; ЭХО-КГ – эхокардиография; ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; gp – гликопротеин; STAT3 – сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT.

STUDY OF LONG-TERM CLINICAL AND PATHOGENETIC EFFECTS OF FAVIPIRAVIR-BASED ANTI-VIRAL DRUG IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME IN POST-COVID PERIOD

O.A. Radaeva¹, L.A. Balykova¹, K.Ya. Zaslavskaya¹, A.V. Taganov², P.A. Bely³,
Yu.A. Kostina¹, E.V. Negodnova¹, S.V. Mashnina¹, D.D. Bessheynov¹, M.S. Iskandryarova¹,
V.V. Ereemeev¹, N.M. Chumakov¹

¹ N.P. Ogarevs Mordovia State University

Bld. A, 26, Ulyanov St., Saransk, Republic of Mordovia, Russia, 430005

² Peoples Friendship University of Russia

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

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia 127473

E-mail: radaevamed@mail.ru

Received 07 Feb 2022

After peer review 15 March 2022

Accepted 20 Apr 2022

The article presents modern scientific data on long-term clinical and pathogenetic effects of the antiviral drug Areplivir (Favipiravir) in patients with metabolic syndrome in the post-COVID period.

The aim of the article is to study long-term cytokine-mediated (IL-6/sIL6r and LIF/sLIFr) pathogenetic effects of the favipiravir (Areplivir®) based drug on the incidence of complications in patients with metabolic syndrome in the post-COVID period.

Material and methods. With the approval of the local ethics committee at the N.P. Ogarevs Mordovia State University (Protocol No. 5 dated May 17, 2020) "An open prospective comparative study of the Areplivir® (Favipiravir) drug effectiveness in reducing the risk of complications in the post-COVID period in patients with metabolic syndrome" in the Republic of Mordovia was carried out.

The study included 190 metabolic syndrome patients who received the outpatient treatment for COVID-19 at Saransk polyclinics from February 2021 to March 2021. The case of COVID-19 was diagnosed in accordance with the current Temporary Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection.

Results. The analysis of the metabolic syndrome patients' follow-up within 1 year after undergoing COVID-19, revealed significant differences in the incidence of complications depending on the intake of the favipiravir based drug. The patients who were administrated with favipiravir at the early stage of infection, were characterized by lower serum levels of four members of the interleukin 6 family – IL-6 (IL-6, sIL6r and LIF, sLIFr) 10, 30 and 180 days after a clinical and laboratory recovery ($p < 0.001$). The average statistical changes in the IL-6/sIL6r system of the group administrated with favipiravir, were 90%, and they were higher than in the group not administrated with antiviral drugs. In the group of the patients administrated with favipiravir, there was a significant ($p < 0.001$) positive dynamic of the sLIFr indicator, while in the comparison group, there was an increase in this indicator.

A protective effect of the early favipiravir use was characterized by a decrease in the frequency of cardiovascular complications, a 2.66-fold decrease in the risk of a stroke and the ACS in the post-COVID period.

Conclusion. The areplivir therapy in the acute period of coronavirus infection made it possible to timely reduce the viral load. It helps to correct the pro-inflammatory vector of the immune response at the post-COVID stage and, accordingly, reduces the risk of progression of atherosclerosis, transient cerebrovascular accidents with a cognitive decline, an endothelial dysfunction, and can be considered a secondary prevention of life-threatening cardiovascular complications.

Keywords: Areplivir; favipiravir; COVID-19; postcovid syndrome; metabolic syndrome

Abbreviations: MS – metabolic syndrome; AH – arterial hypertension; DM – diabetes mellitus; ACVE – Acute Cerebrovascular Event; ACS – acute coronary syndrome; MI – Myocardial Infarction; ALT – Alanine transaminase; AST – aspartate aminotransferase; BMI – body mass index; PCR – polymerase chain reaction; ECG – electrocardiogram; VED – vital essential drugs; RNA – ribonucleic acid; ELISA – enzyme-linked immunoelectrodiffusion assay; CI – confidence interval; IL-6 – interleukin 6; sIL-6R – soluble interleukin 6 receptor; sLIFr – leukemia inhibiting factor soluble receptor; LIF – Leukemia inhibitory factor (leukemia inhibitory factor); iNOS – Nitric oxide synthase; inducible (inducible nitric oxide synthase); eNOS – endothelial nitric oxide synthase (endothelial nitric oxide synthase); ADMA – asymmetric dimethylarginine (asymmetric dimethylarginine); SDMA – symmetric dimethylarginine (symmetrical dimethylarginine); NO – nitric oxide; PWVcf – carotid to femoral artery pulse wave velocity; EchoCG – echo-cardiography; PVR – peripheral vascular resistance; GFR – glomerular filtrate rate; gp – glycoprotein; STAT3 – signaling protein and transcription activator of signal transducers and activators of transcription (STAT).

ВВЕДЕНИЕ

Значительная часть людей, перенесших COVID-19, страдает от постоянных патологических симптомов, снижающих качество жизни и повышающих риск потери трудоспособности, что в ряде источников обозначается как постковидный синдром [1–3]. При этом термин «постковидный синдром» обладает рядом ограничений, которые не позволяют однозначно отнести прогрессирование сопутствующих заболеваний после SARS-CoV-2 инфицирования, в частности, артериальную гипертензию, повышение уровня глюкозы и др., как компонентов постковидного синдрома [4]. Ранее опубликованы данные исследований, анализирующих цитокин-опосредованные механизмы иммуннопатогенеза неинфекционных заболеваний (в том числе эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) и метаболического синдрома (МС) в постковидном периоде, демонстрирующие актуальность вопроса [5]. Изменение цитокиновой регуляции, ассоциированное с осложнениями в постковидном периоде, изучается многими международными научными группами [6]. Представлены данные о «неожиданном» повышении уровней провоспалительных маркеров через 7–8 месяцев у пациентов, перенесших SARS-CoV-2, инфицирование бессимптомно [7]. Неоднородность степени выраженности постинфекционных изменений может быть связана и с отличиями терапии в острый период COVID-19. Известно, что максимально раннее применение этиотропной терапии является важнейшей терапевтической тактикой для своевременного купирования возрастающей вирусной нагрузки и снижения риска развития осложненного течения болезни. Блокирование жизнедеятельности вируса в организме за счет лекарственных препаратов прямого противовирусного действия позволяет, в свою очередь, снизить патологическое действие вируса и, соответственно, будет способствовать снижению выраженности постинфекционных осложнений [8].

Одной из современных и наиболее изученных молекул, используемой при лечении COVID-19 и способной подавлять размножение РНК-вирусов, является фавипиравир (6-флуоро-3-гидрокси-2-пиразинкарбоксамид). Эффективность данного соединения дока-

зана в отношении различных РНК-вирусов (гриппа, включая штаммы H1N1, H5N1, H7N9, аренавирусов, флавивирусов, альфавирусов и др.), что было продемонстрировано в клинических и экспериментальных исследованиях [9–11, 13]. Активная форма фавипиравира селективно взаимодействует с RdRp, включается в формирующуюся цепь вирусной РНК или связывается с сохраненными доменами полимеразы, блокируя репликацию вирусной РНК, что приводит к утилизации «дефектной» РНК и исчезновению вирусного генома. Вызываемый препаратом «фатальный» мутагенез у широко распространенных коронавирусов, а также селективное ингибирование RdRp, позволяет рассматривать фавипиравир как универсальный ингибитор эпидемиологически значимых РНК-содержащих вирусов – основных возбудителей сезонных ОРВИ [14, 15].

Зарегистрированный в России и широко используемый лекарственный препарат прямого противовирусного действия Арепливир на основе фавипиравира, по данным клинических исследований, показал высокую эффективность и безопасность в сравнении со стандартной терапией у пациентов с COVID-19 [16]. Применение фавипиравира для лечения инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, позволяет сократить период до наступления клинического улучшения в среднем на 4 дня по сравнению со стандартной терапией, достичь улучшения состояния легких по данным компьютерной томографии (КТ) и элиминации вируса более чем у 90% пациентов; все это способствует ускорению выздоровления. Своевременное начало терапии фавипиравиром (Арепливир) способствует улучшению прогноза заболевания и снижению глобального социально-экономического бремени текущей пандемии [8, 9].

Сохраненная и во Временных методических рекомендациях¹ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции 15-ой версии схема ранней и эффективной прямой этиотропной

¹ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия № 15 от 22.02.2022). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf

терапии фавипиравиром уже на амбулаторном этапе имеет приоритет и предотвращает развитие тяжелых форм инфекции.

Этиотропная терапия ОРВИ в условиях пандемии, даже при отрицательном тесте полимеразной цепной реакции (ПЦР) на COVID-19, является обоснованной у коморбидных пациентов в контексте предотвращения прогрессирования заболевания до более тяжелой формы и развития угрожающих жизни состояний, минимизирует риск постинфекционных осложнений и улучшает качество жизни пациента. [10, 12, 16].

Важно изучать отдаленные эффекты действия фавипиравира не только в аспекте регистрации клинических отличий (частоты осложнений и др.), но и через анализ иммунно-регуляторных механизмов, и, что наиболее значимо, в группе больных с легким и среднетяжелым течением. Цитокины, обладая пантропизмом и доказанным значением в патогенезе COVID-19, выступают актуальными кандидатными молекулами, определяющими постковидные осложнения. Семейству IL-6 уделяется дополнительное внимание, учитывая, что ряд исследователей доказывают, что IL-6 является независимым прогностическим фактором тяжести и смертности от COVID-19 [17].

ЦЕЛЬ. Изучение отдаленных цитокин-опосредованных (IL-6/sIL6r и LIF/sLIFr) патогенетических эффектов применения препарата на основе фавипиравира («Арепливир®») на частоту развития осложнений у пациентов с метаболическим синдромом в постковидном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С одобрения локального этического комитета при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (протокол № 5 от 17 мая 2020) проведено «Открытое проспективное сравнительное исследование эффективности применения препарата «Арепливир®» (фавипиравир) в отношении снижения риска развития осложнений в постковидном периоде у пациентов с метаболическим синдромом» в Республике Мордовия. В исследование включены 190 пациентов с метаболическим синдромом, получавших амбулаторное лечение в связи с COVID-19 на базе поликлиник г. Саранска в период с февраля 2021 по март 2021. Диагноз COVID-19 был выставлен в соответствии с актуальными временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции².

В исследование включались пациенты обоего пола с лабораторно и клинически подтвержденной новой коронавирусной инфекцией легкого и среднетяжелого течения, возрастом 50–65 лет в сочетании с метаболическим синдромом (АГ, повышенный индекс массы тела), установленным до инфицирова-

ния SARS-CoV-2 (ранее был достигнут контроль АД антигипертензивными средствами и уровня ЛПНП препаратами из группы статинов), с длительностью COVID-19 до назначения лечения не более 5-ти дней. Выделены 2 группы: больные, которые наряду с противовоспалительной, антикоагулянтной и симптоматической терапией получали противовирусный препарат «Арепливир®» на амбулаторном этапе в период острого течения COVID-19; группа сравнения – пациенты, получавшие базовую противовоспалительную, антикоагулянтную, симптоматическую (по показаниям – антибактериальную) терапию коронавирусной инфекции, согласно временным методическим рекомендациям³ и не получавшие, по разным причинам, противовирусные препараты.

Препарат на основе фавипиравира назначался внутрь за 30 мин до еды по схеме: пациентам с массой тела менее 75 кг по 1600 мг (8 таблеток) 2 раза в 1-й день терапии, далее со 2-го по 10-й день по 600 мг (3 таблетки) 2 раза/сут; пациентам с массой тела более 75 кг по 1800 мг (9 таблеток) 2 раза в 1-й день терапии, далее (со 2-го по 10-й день терапии) по 800 мг (4 таблетки) 2 раза/сут.) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата⁴.

Критерии невключения: ассоциированные клинические состояния в анамнезе (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия, коронарная реваскуляризация, почечная недостаточность, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунные, аллергические заболевания, симптоматическая АГ, применение глюкокортикостероидов, гидроксихлорохина, других противовирусных препаратов (кроме «Арепливира®») и/или иммуномодуляторов на амбулаторном этапе, вакцинация для профилактики COVID-19 в анамнезе, отказ пациента от долгосрочного участия в исследовании.

На постковидном этапе в течение 1 года (1 раз в 2 месяца) проводился опрос 170 пациентов указанных групп с регистрацией особенностей постковидного периода по разработанной анкете и верификация изменений на основе анализа амбулаторных карт пациентов. У всех больных в течение одного года на 10, 30 и 180 дни после клинического и лабораторного выздоровления (2 отрицательных результата теста ПЦР на РНК коронавируса) проводился забор крови с занесением в амбулаторные карты для определения уровней АлТ, АсТ, креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации, а также контролем ЛПНП. Характеристики пациентов на момент острого периода COVID-19 представлены в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 59 (95% ДИ [50–65]) лет.

Получение биологического материала (кровь) для исследования производили с учетом положений Хельсинской декларации Всемирной медицинской

² Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России (версия 13.1 от 09.11.2021). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://mnpсbt.ru/media/covid/files/09112021-vremennyye-mr-minzdrava-covid-19.pdf>

³ Там же.

⁴ Государственный реестр Лекарственных средств Российской Федерации. Арепливир®. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/ЛП-007609-171121>.

ассоциации⁵ (2013 г.) и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1999) с учетом дополнительного протокола к Конвенции по правам человека и биомедицине в области биомедицинских исследований (2005)⁶. Дополнительной забор крови у данной категории пациентов проводился через 10, 60, 180 дней после двух отрицательных результатов ПЦР на наличие РНК вируса SARS CoV-2 утром натощак (12 часов без приема пищи). Кровь центрифугировали с последующим отделением сыворотки и хранением в маркированных пробирках при температуре -30°C не более 45 суток. Затем анализировали параметры, выбор которых обоснован данными ранее проведенного собственного исследования, включающего 32 цитокина и 5 вазоактивных веществ (NO, SDMA, ADMA, iNOS, eNOS), демонстрирующего значимость роли содержания в крови представителей семейства IL-6 в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений [5], а также данными литературы о патогенетической роли представителей семейства IL-6 в патогенезе COVID-19 [18].

Уровни цитокинов (IL-6, sIL-6r, LIF, sLIFr), а также вазоактивных веществ (NO, SDMA, ADMA, iNOS, eNOS) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в лаборатории кафедры иммунологии, микробиологии, вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «МГУ им Н.П. Огарева» на иммуноферментном анализаторе «Personal Lab TM» (Adaltis, Италия). Использовали следующие тест-системы: LIF (eBioscience (Bender MedSystems, Австрия) – аналитическая чувствительность тест-системы: 0,66 пг/мл, Интервал детекции: 0,66–200 пг/мл; sLIF-R/gp190 (eBioscience (Bender MedSystems, Австрия) – аналитическая чувствительность тест-системы: 0,052 нг/мл, интервал детекции: 0,052–5 нг/мл; IL-6 (eBioscience (Bender MedSystems, Австрия) – интервал детекции: 0,92–100 пг/мл, аналитическая чувствительность тест-система: 0,92 пг/мл; sIL-6R (eBioscience (Bender MedSystems, Австрия) аналитическая чувствительность тест-системы: 0,01 нг/мл, интервал детекции: 0,01–5 нг/мл; NO (R&D Systems, США) – интервал детекции: 0,78–200 мкмоль/л, аналитическая чувствительность тест-системы: 0,78–200 мкмоль/л; iNOS (USCN Life Science, Малайзия) – интервал детекции: 0,064–10 нг/мл, аналитическая чувствительность тест-системы: 0,064 нг/мл; eNOS (USCN Life Science, Малайзия) – интервал детекции: 5,5–1000 пг/мл, аналитическая чувствительность тест-системы: 5,5 пг/мл; ADMA (Immundiagnostik, Германия) – интервал детекции: 0,04–2 мкмоль/л, аналитическая чувствительность тест-системы: 0,04 мкмоль/л; SDMA

(Immundiagnostik, Германия) – интервал детекции: 0,05–4 мкмоль/л, чувствительность: 0,05 мкмоль/л.

По результатам неинвазивной артериографии анализировались следующие показатели: СПВкф, а также расчетные гемодинамических показателей с введением данных ЭХО-КГ: ОПСС (DIN*сек/мл) = 1332*Среднее АД / Минутный объем кровотока⁷.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью Stat Soft Statistica 13.5. Результаты приведены с указанием медианы (Me) и перцентилей (Q 0,25–Q 0,75). Распределение показателей отличалось от нормального распределения Гаусса – Лапласа, поэтому при сравнении зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, для несвязанных выборок – U-критерий Манна-Уитни, коэффициент корреляции Спирмана (достоверно при $p < 0,05$). Рассчитывался абсолютный и относительный риски с определением 95% доверительного интервала (ДИ), чувствительности и специфичности (χ^2). Проведен многофакторный корреляционный анализ на основе построения регрессионной модели Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ наблюдения пациентов с МС (АГ, повышенный индекс массы тела) в течение 1 года после перенесенного COVID-19 определил достоверные отличия в частоте осложнений в зависимости от приема препарата из группы фавипиравира. Так пациенты, в схемы терапии которых был включен фавипиравир на амбулаторном этапе, характеризовались снижением частоты развития ОНМК и ОКС в 2,66 раза (табл. 2). Несмотря на имеющиеся риски осложнения сопутствующих заболеваний за счет своевременного купирования вирусной нагрузки, пациенты этой группы в большем числе случаев, по сравнению с группой без противовирусной терапии, сохранили толерантность к глюкозе без приема гипогликемических препаратов и контроль над уровнем АД без изменения схем антигипертензивных препаратов. Полученные результаты были статически подтверждены на основе расчета коэффициента Пирсона и оценки силы выявленных связей. Максимальная сила связи определена между приемом фавипиравира и снижением частоты повышения содержания в крови ЛПНП при сопоставлении с периодом до SARS-CoV-2 инфицирования (табл. 2), что свидетельствует о положительном протективном влиянии терапии фавипиравиром на липидный профиль пациентов. При этом не было достоверных отличий при анализе частоты снижения СКФ и повышения АлТ, АсТ и билирубина ($p > 0,05$) у пациентов обеих групп, что подтверждает имеющиеся данные о благоприятном профиле безопасности проводимой терапии даже у коморбидных пациентов.

⁵ World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // JAMA. – 2013. – Vol.310, No.20. – P.2191-2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.

⁶ Холодова Е.И., Туршук Л.Д. Биоэтика и права человека: международно-правовое регулирование и пути имплементации. Актуальные проблемы российского права. 2017;(3):193-198. <https://doi.org/10.17803/1994-1471.2017.76.3.193-198>

⁷ Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики / Акад. мед. наук СССР. – 3-е изд., испр. и доп. – Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние. – 1974. – 311 с.

Таблица 1 – Характеристика включенных в исследование пациентов с COVID-19 (Ме [Q_{25%}–Q_{75%}])

Параметры анамнеза и состояния пациентов	Без приема противовирусных препаратов на амбулаторном этапе (n=64)	Принимавшие фавипиравир на амбулаторном этапе (n=68)
Длительность заболевания до начала терапии (дни)	4,16 [2,17–5,22]	4,17 [2,91–4,56]
Максимальный процент поражения легкого в период болезни (%)	12,7 [6–28,2]	8,12 [5,24–27,2]
Наличие коморбидных заболеваний	–	–
АГ	100%	100%
СД 2 типа в анамнезе	40%	100%
Ожирение	100%	100%
ИМТ	37,4 [35,2–40,4]	38,9 [36,3–42,7]
SpO ₂ , %	97,98 [96,4–98,6]	98,1 [96,3–99]
С-, мг/л	6,43 [6,65–9,13]	5,46 [4,05–8,54]
D-димер, нг/мл	238 [196–435]	223 [187–305]
Глюкоза, ммоль/л	4,41 [2,8–5,2]	4,23 [2,72–5,92]
Гемоглобин, г/л	125 [112–137]	122 [117–141]

Таблица 2 – Анализ связей между развитием осложнений в постковидном периоде у пациентов с МС в зависимости от приема препарата на основе фавипиравира при COVID-19 (Ме [Q_{5%}–Q_{95%}])

Показатели	Фавипиравир N=68 (чел.)	Без противовирусных препаратов N=64 (чел.)
Количество ОНМК и ОКС	3	12
Относительный риск	2,66 [1,23–14,1] * (Se=0,8, Sp=0,55), $\chi^2=6,73$ (p=0,01), связь средняя	
Впервые зарегистрированное повышение глюкозы крови выше 10 на фоне соблюдения диеты и/или применения гипогликемических средств	5	13
Относительный риск	2,72 [1,03–7,2] * (Se=0,72, Sp=0,54) $\chi^2=4,7$ (p=0,031), связь средняя	
Изменение схемы гипотензивной терапии из-за неэффективности	9	27
Относительный риск	3,19 [1,63–6,25] * (Se=0,75, Sp=0,61) $\chi^2=13,9$ (p<0,001), связь относительно сильная	
Повышение уровня ЛПНП	9	24
Относительный риск	2,83 [1,43–5,62] * (Se=0,73, Sp=0,6) $\chi^2=10,3$ (p=0,002), связь средняя	
Повышение АлТ, АсТ, билирубина	6	5
Относительный риск	0,88 [0,28–2,76] (Se=0,45, Sp=0,51) $\chi^2=0,044$ (p=0,83), связь незначительная	
Снижение СКФ	6	4
Относительный риск	0,7 [0,21–2,39] (Se=0,4, Sp=0,51) $\chi^2=0,31$ (p=0,58), связь незначительная	

Примечание: * – достоверное отличие при анализе отношений рисков

Таблица 3 – Динамика изменения содержания цитокинов семейства IL-6 в постковидном периоде у пациентов с МС в зависимости от приема препарата на основе фавипиравира при COVID-19 Ме [Q_{25%}–Q_{75%}]

Терапия	Фавипиравир N=68			Без противовирусных препаратов N=64		
Период	через 10 дней	через 30 дней	через 180 дней	через 10 дней	через 30 дней	через 180 дней
IL-6, пг/мл	24,2 [22,8–27,3]	16,8 ^{*1} [14,1–21,4]	13,1 ^{*1,2} [10,7–16,3]	34,2 ^{*1} [28,5–36,7]	25,9 ^{*2,4} [23,8–31,2]	25,1 ^{*3,4} [22,9–31,1]
sIL-6r, пг/мл	2160 [1548–2430]	1850 ^{*1} [1240–2060]	1615 ^{*1,2} [1470–1820]	3100 ^{*1} [2330–3470]	3620 ^{*2,4} [2980–4634]	2971 ^{*3,5} [2156–3365]
LIF, пг/мл	9,17 [8,23–11,3]	7,22 [6,2–9,24] ^{*1}	7,47 [6,15–9,12] ^{*1}	12,3 [10,3–14,8] ^{*1}	15,7 ^{*2,4} [12,7–19,5]	15,5 ^{*3,4} [11,2–18,7]
sLIFr, пг/мл	3520 [2980–4260]	4100 ^{*1} [3420–4900]	2800 ^{*1,2} [2170–3120]	4810 ^{*1} [3970–5530]	6200 ^{*2,4} [4500–7610]	7460 ^{*3,4,5} [6120–9400]

Примечание: * – p<0,001, ^ – p<0,01, < – p<0,05 – уровень достоверности в соответствии с указанной группой на основании критерия Вилкоксона для связанных совокупностей и U-критерия Манна-Уитни для несвязанных совокупностей.

Таблица 4 – Анализ влияния содержания IL-6, sIL-6, LIF, sLIFr, у больных с MC II стадии на частоту осложнений (95% ДИ) в течение 1 года после перенесенного COVID-19

Переменные	Beta	Standard	t-value	Exponent Beta	Wald	P
IL-6 (>23,8 пг/мл)	1,07	0,63	1,69	2,17	2,73	0,062
sIL-6r (>2212 пг/мл)	1,17	0,67	1,77	1,38	2,34	0,072
LIF (>9,78 пг/мл)	1,12	0,79	1,95	2,04	1,6	0,093
sLIFr (>5074 пг/мл)	2,29	0,33	6,93	4,75	13,3	0,009

Примечание: представлена регрессионная модель Кокса и многофакторный анализ.

Таблица 5 – Корреляционная матрица содержания цитокинов в сыворотке периферической крови и параметров гемодинамики в постковидном периоде у пациентов с MC

Интерлейкин Показатели	IL-6	sIL-6r	LIF	sLIFr
NO	0,64, p<0,05	0,46, p>0,05	0,49, p<0,05	-0,47, p<0,05
ADMA	0,52, p>0,05	0,4 p>0,05	0,58 p<0,05	0,86 p<0,001
SDMA	0,34, p>0,05	0,29 p>0,05	0,16 p>0,05	0,88, p<0,001
eNOS	-0,62 p<0,05	-0,67 p<0,05	-0,12 p>0,05	-0,72, p<0,001
iNOS	0,78 p<0,001	0,49 p>0,05	0,51 p<0,05	0,36 p>0,05
ОПСС	0,55 p<0,05	0,39 p>0,05	0,89 p<0,001	0,81 p<0,001
СПВкф	0,51 p<0,05	0,34 p>0,05	0,51 p<0,05	0,87 p<0,001

Ранее в собственных исследованиях нами было показано значимое влияние изменения уровня цитокинов на патогенез сердечно-сосудистых осложнений (ОНМК, транзиторные нарушения мозгового кровообращения со снижением когнитивных функций, острый коронарный синдром) в постковидном периоде у пациентов с АГ II стадии [5]. Недавние публикации также описывают роль представителей семейства IL-6 в патогенезе COVID-19 [18]. Для понимания иммунопатогенеза вышеописанных осложнений и снижения риска их развития при применении лекарственного препарата на основе фавипиравира у больных в острую стадию COVID-19, нами был проведен анализ динамики содержания IL-6 /sIL6r и LIF/sLIFr в сыворотке периферической крови (табл.3).

Было показано, что пациенты, принимавшие Арепливир на раннем этапе заражения, характеризовались более низким уровнем содержания в сыворотке крови четырех представителей семейства IL-6 (IL-6, sIL6r и LIF, sLIFr) через 10 дней после клиничко-лабораторного выздоровления (p<0,001). Данная закономерность сохранилась через 30 и 180 дней после перенесенного COVID-19. Выявлены достоверные отличия в динамике цитокиновых показателей. У пациентов с приемом фавипиравира в анамнезе регистрируется динамическое снижение IL-6 и его растворимого рецептора как в интервале с 10 по 30 день (на 31 и 25%, соответственно), так и с 30 по 180 день (на 19 и на 23%, соответственно) после перенесенного COVID-19. Лица без приема противовирусных препаратов имели иную динамику: снижение IL-6 с 10 по 30 день на 24% (p<0,01), но без динамики с 30 по 180 день (p>0,05); концентрация sIL-6r крови характеризовалась повышением на 24% в интервале с 10 по 30 дни (p<0,001), со снижением до уровня 10 дня в период с 30 по 180

дни (табл. 3). Представленные среднестатистические закономерности изменения в системе IL-6 /sIL6r характерны для 90% (77 человек из 86) из группы, принимающих в период COVID-19 препарат на основе фавипиравира и 85% (54 человека из 64) из группы без приема противовирусных препаратов. Различия были статистически значимыми (p<0,01).

Таким образом, целесообразность ранней этиотропной терапии на основе фавипиравира была показана и с точки зрения снижения риска развития отдаленных последствий коронавирусной инфекции.

Анализ показателей системы LIF и его растворимого рецептора выявил разнонаправленную динамику изменения при сопоставлении групп. Пациенты, принимавшие лекарственный препарат на основе фавипиравира характеризуются снижением LIF в сыворотке крови в период с 10 по 30 дни на 22% (p<0,001), но без дальнейшего снижения с 30 по 180 дни. Больные без приема противовирусных препаратов в анамнезе: увеличение в сыворотке периферической содержания LIF в период с 10 по 30 дни на 22% (p<0,001), без динамики с 30 по 180 дни. Уровни sLIFr: группа фавипиравира – незначительное увеличение с 10 по 30 день (на 24%), с выраженным снижением с 30 по 180 дни (на 32%), p<0,001; группа без фавипиравира в анамнезе – рост содержания sLIFr в сыворотке крови с 10 по 30 дни (на 23%) и с 30 по 180 (на 17%), p<0,001. Важно отметить значимость анализа индивидуальных показателей пациентов. Так 4 пациента из 68 (группа с официальным приемом фавипиравира в анамнезе) характеризовались индивидуальной динамикой соответствующей пациентам без противовирусных препаратов (рост в сыворотке крови sLIFr на 23% с 10 по 30 дни и на 21% с 30 по 180 дни) – 3 из них перенесли ОНМК в течение последующих 6 месяцев наблюде-

ния. При этом 10 пациентов из группы без фавипиравира в анамнезе – рост sLIFr на 54% с 10 по 30 дни и на 48% с 30 по 180 дни – 8 человек из них перенесли ОНМК и ОКС в последующем периоде наблюдения. Полученные данные говорят о подтверждении гипотезы негативного влияния роста вышепересмотренных показателей на прогноз и служат обоснованием положительного патогенетического влияния ранней терапии фавипиравиром на снижение риска развития ОНМК и ОКС в постковидный период даже у пациентов с коморбидными состояниями.

Учитывая выявленные потенциальные связи степени повышения содержания цитокинов семейства IL-6 в сыворотке крови и риска осложнений в постковидном периоде, был проведен многофакторный корреляционный анализ с целью выделения наиболее значимого маркера развития сердечно-сосудистых осложнений коронавирусной инфекции: критичные уровни для внесения в систему анализа были определены на основе данных интерквартильного анализа (табл. 4). Полученные результаты демонстрируют рост в сыворотке крови больных с МС в постковидном периоде уровня sLIFr, что имеет наибольшее (из числа представителей IL-6) влияние на увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после COVID-19. Вышеописанные патологические процессы наблюдаются в группе пациентов без приема противовирусных препаратов в анамнезе. С целью построения потенциальной патогенетической схемы, учитывая МС как симптомокомплекс на основе которого после COVID-19 у части пациентов развились сердечно-сосудистые осложнения, был проведен анализ корреляционных связей анализируемых цитокинов с вазоактивными веществами (NO ADMA, SDMA, eNOS, iNOS) и показателями, отражающими периферическое сосудистое сопротивление – ОПСС СПВкф (табл. 5). ADMA и SDMA – маркеры эндотелиальной дисфункции и блокаторы синтеза NO через снижение образования eNOS. [19]. ADMA выступает в качестве посредника окислительного стресса с помощью подавления eNOS и разобщения путей синтеза NO [20], увеличивая экспрессию воспалительных генов. Выявлено, что в постковидном периоде у пациентов с МС наиболее выраженные ($p < 0,001$) связи между увеличением в сыворотке периферической крови sLIF и уровнями условных вазопрессоров ADMA и SDMA со вторичным снижением вазорелаксанта eNOS, а также повышением функциональных показателей ОПСС и СПВкф. Симметричные корреляционные линии зарегистрированы для LIF, но меньшей силы ($p < 0,05$). Важно отметить, что уровни в крови IL-6 прямо связаны с повышением iNOS ($p < 0,001$) без корреляции с ADMA и SDMA ($p > 0,05$). Представленные данные демонстрируют потенциал ранней противовирусной терапии в отношении блокирования постковидного иммунопатогенетического вектора – «COVID-19 в анамнезе-рост представителей семейства IL-6-повышение вазопрессоров-снижение-eNOS индуцированного оксида азота».

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема развития осложнений в постковидном периоде у коморбидных пациентов становится все более актуальной [21]. При этом устойчивая эндотелиопатия во время выздоровления не ограничивается теми, кто испытал тяжелый COVID-19 [21], что актуализирует полученные в представленном исследовании данные. Важным аспектом является анализ, направленный на выявление факторов острого инфекционного периода, таких как компоненты терапии и/или применение дополнительных методов оценки лабораторных/функциональных характеристик патологического процесса, которые ассоциированы с изменением частоты осложнений после перенесенного COVID-19. Динамическое наблюдение в течение 1 года за пациентами в постковидном периоде демонстрирует снижение у больных с МС, которые в остром периоде COVID-19 принимали препарат на основе фавипиравира, частоты как самих сердечно-сосудистых осложнений (ОНМК, транзиторные нарушения мозгового кровообращения со снижением когнитивных функций, острый коронарный синдром), так и риска повышения уровня глюкозы крови и ЛПНП, рост которых является прогностическим маркером развития сердечно-сосудистых осложнений. Данные эффекты, бесспорно, патогенетически связаны с снижением вирусной репликации и вирусной нагрузки [22–26] с вторичным блокированием компонентов потенциально избыточного цитокинового ответа, что продемонстрировано в нашем исследовании на примере представителей семейства IL-6.

Важно отметить, что в исследовании включены только пациенты с МС и клинически сопоставимым течением COVID-19 вне зависимости от приема противовирусного препарата, но при более глубоком изучении цитокиновых звеньев регулирования постковидного периода в этой группе выявлены принципиальные отличия. Более высокие уровни в сыворотке периферической крови как IL-6, так и его растворимого рецептора (sIL-6r), расширяющего спектр чувствительных к данному цитокину клеток (эндотелиальные клетки – значимый компонент развития гипертензии), экспрессируют gp130, но не IL-6R. Поэтому данные клетки могут реагировать на IL-6 только в присутствии sIL-6R [27], который патогенетически ассоциирован со снижением значимого вазорелаксанта NO, что определяет прогрессирование атеросклероза и эндотелиальной дисфункции с изменением тонуса сосудов (в исследовании выявлены связи данного цитокина с ОПСС и СПВкф). При этом важно отметить изменение динамических характеристик IL-6: у пациентов, принимавших фавипиравир в острый период течения инфекции, наблюдается снижение данного цитокина в крови в период с 10 по 180 дни постковидного периода. В то же время в группе без противовирусных лекарственных средств, несмотря на уменьшение концентрации

IL-6 в первые 30 дней, в дальнейшем регистрируется «плато», причем снижение уровня «опасного» цитокина останавливается на значениях, превосходящих такие в группе с приемом фавипиравира. Более того, сохраняющийся повышенный уровень IL-6 сопровождается ростом растворимого рецептора IL-6 вплоть до 30 дня постковидного периода. Таким образом, отсутствие применения этиотропной терапии в остром периоде инфекционного заболевания способствует повышению риска прогрессирования компонентов метаболического синдрома (АГ, дислипидемия и др.).

Опубликованы данные о длительном повышении IL-6 (3 и более месяцев) в постковидном периоде и ассоциации данного дисбаланса с симптомами хронической усталости, головной болью и изменением метаболических процессов головного мозга [28] с указанием на большую степень выраженности у женщин. Так в исследовании Durstenfeld M.S. и соавт., высказывается гипотеза о значимости применения препаратов, направленных на блокирование в постковидном периоде IL-6, с указанием на значимость изучения всех иммуно-патофизиологических процессов, связанных с семейством IL-6 [29]. В частности, сам IL-6 способствует гипертрофии миокарда через gp130 стимуляцию, активирует транскрипцию через STAT3, вызывая неблагоприятные эффекты в отношении прогрессирования сердечной недостаточности [30, 31] и АГ, как компонента МС. Длительное выраженное физиологическое снижение IL-6, наблюдавшееся у пациентов, принимавших Арепливи́р на ранних стадиях течения ковидной инфекции, свидетельствует о снижении риска развития не только жизнеугрожающих заболеваний (сердечная недостаточность, ОНМК и др.), но и состояний, резко ухудшающих качество жизни пациентов (хроническая усталость, головная боль и т.п.).

Интерес представляют данные об изменении в системе LIF/sLIFr за счет их разнонаправленной динамики в постковидном периоде у пациентов с МС в зависимости от наличия приема препарата на основе фавипиравира в анамнезе. LIF является плеотропным цитокином семейства IL-6, эффект которого зависит от локализации клеток мишеней [29]. Описана роль LIF в регуляции сердечно-сосудистой системы [29]. В группе пациентов с приемом препарата на основе фавипиравира блокируется увеличение в сыворотке периферической крови LIF и sLIFr в первый месяц после COVID-19, в то время как у больных с МС, не принимавших противовирусную терапию, регистрируется возрастание уровня вышеуказанных показателей. При этом спорными являются данные о влиянии LIF на сосудистую стенку при АГ [32, 33], так как на фоне повышенного АД искажаются эффекты LIF с отменой протекции в отношении миокарда и эндотелия. По представленным в статье данным LIF коррелирует с уровнем NO, SDMA, тем самым подтверждается ранее выдвинутая гипотеза о негативном влиянии ро-

ста данного цитокина в сыворотке крови больных с АГ, в том числе в рамках МС.

При анализе связей изучаемых цитокинов и частоты сердечно-сосудистых осложнений многофакторным корреляционным анализом выявлен приоритет повышения sLIFr в сыворотке периферической крови как маркера риска развития ОНМК и ИМ. sLIFr – фактор с потенциально антагонистической направленностью действия в отношении LIF [34]. При этом в ранних исследованиях есть данные о потенциальных собственных эффектах действия sLIFr, которые не заслужено не изучаются [35,36] и их поиск является актуальным. Ранее нашей исследовательской группой опубликованы данные [37], демонстрирующие негативные дозозависимые эффекты sLIF (при уровне более 4800 пг/мл) в отношении прогрессирования АГ, в том числе через положительные корреляционные связи с SDMA и ADMA, что нашло подтверждение и в постковидном периоде у пациентов с МС. У больных без приема препаратов противовирусной терапии количественные характеристики содержания sLIF в постковидном периоде соответствуют патогенетически критическому уровню (более 4800 пг/мл) с дальнейшим увеличением и корреляцией с повышением SDMA и ADMA на фоне снижения NO и eNOS, что клинически сопровождалось ухудшением выраженности компонентов метаболического синдрома.

Необходимо отметить, что важным компонентом исследования стал анализ гепато-ренальных осложнений. Их частота не различалась в группах пациентов, получавших и не получавших фавипиравир, что говорит о высоком профиле безопасности проводимой терапии.

Важнейшим протективным действием раннего применения этиотропной терапии на основе фавипиравира является значимое снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений (ОКС, ОНМК) в постковидном периоде, что может быть объяснено блокированием компонентов анализируемого вектора: «рост LIF/sLIFr – повышение SDMA и ADMA в крови – снижение iNO-зависимого прогрессирования эндотелиальной дисфункции – ремоделирование тканей сердечно-сосудистого комплекса – сердечно-сосудистые осложнения». Согласно публикации Merkler A.E. и соавт. [38], частота церебральных инсультов в постковидный период достигает 1,6% и в 8 раз превышает частоту аналогичных осложнений у больных гриппом. Предполагается, что это связано с развитием острой эндотелиальной дисфункции и сдвигом гемостаза в прокоагулянтную сторону при COVID-19. С учетом количества пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию и стоимости одного законченного случая лечения пациента с ишемическим инсультом⁸, экономическое бремя только ОНМК, ассоциирован-

⁸ Постановление Правительства РФ от 7 декабря 2019 г. № 1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов» (с изменениями и дополнениями). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://base.gar>

ного с перенесенным COVID-19, может составлять более 20 млрд. руб за прошедший период пандемии. С учетом вышеописанных результатов проведенного нами исследования раннее назначение этиотропной терапии на основе фавипиравира является целесообразным не только клинически, но и фармакоэкономически, за счет минимизации рисков постковидных осложнений, особенно у коморбидных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важно, что схема терапии COVID-19 определяет не только риск тяжелого и крайне тяжелого течения инфекционного заболевания, но может напрямую влиять на риск как прогрессирования сопутствующих заболеваний пациента, так и развития новых патологических состояний в постковидном периоде.

Терапия Арепливиром в остром периоде коронавирусной инфекции позволяет своевременно снизить вирусную нагрузку, что способствует корректровке провоспалительного вектора иммунного реагирова-

ния на постковидном этапе и, соответственно, снижает риск прогрессирования атеросклероза, транзиторных нарушений мозгового кровообращения со снижением когнитивных функций, эндотелиальной дисфункции и может рассматриваться в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Исследование дает ценную информацию о вариантах осложнений, наблюдаемых в клинической практике после COVID-19 у пациентов, укрепляет доказательства того, что препарат на основе фавипиравира можно рассматривать в контексте позитивного влияния на минимизацию симптоматики в постковидном периоде.

С учетом частоты снижения уровня IL-6 в группе исследуемого препарата можно сделать вывод, что этиотропная терапия на ранних этапах способствует снижению риска развития жизнеугрожающих состояний и постковидных осложнений на 82% в течение первого года после перенесенного COVID-19 у коморбидных пациентов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.А. Радаева – разработка и реализация дизайна исследования, проведение исследования, постановка цели, анализ результатов, написание текста; Л.А. Балыкова – разработка и реализация дизайна исследования, написание и редактирование текста; К.Я. Заславская – анализ результатов, написание текста;

А.В. Таганов – анализ результатов, редактирование текста; П.А. Белый – анализ результатов;

Ю.А. Костина – статистическая обработка результатов эксперимента; Е.В. Негоднова – статистическая обработка результатов эксперимента, постановка цели исследования, аналитика полученных результатов;

С.В. Машнина – статистическая обработка результатов эксперимента, постановка цели исследования, аналитика полученных результатов; Д.Д. Бесшейнов – статистическая обработка результатов эксперимента, постановка цели исследования, аналитика полученных результатов; М.С. Искандярова – анализ результатов, написание текста; В.В. Еремеев – контроль забора материала;

Н.М. Чумаков – статистическая обработка данных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Shah S.M., Odanovic N., Kunnirickal S., Feher A., Pfau S.E., Spatz E.S. Chest pain and coronary endothelial dysfunction after recovery from COVID-19: A case series // Clin. Case Rep. – 2022. – Vol. 10, No.4. – Art. No.e05612. DOI: 10.1002/ccr3.5612.
2. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., Wei H., Low R.J., Redfield S., Austin J.P., Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // EclinicalMedicine. – 2021. – Vol. 38. – Art. ID: 101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
3. Besnier F., Bérubé B., Malo J., Gagnon C., Grégoire C.A., Juneau M., Simard F., L'Allier P., Nigam A., Iglésies-Grau J., Vincent T., Talamonti D., Dupuy E.G., Mohammadi H., Gayda M., Bherer L. Cardiopulmonary Rehabilitation in Long-COVID-19 Patients with Persistent Breathlessness and Fatigue: The COVID-Rehab Study // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2022. – Vol. 19, No.7. – Art. No.4133. DOI: 10.3390/ijerph19074133.
4. Sanyaolu A., Marinkovic A., Prakash S., Zhao A., Balendra V., Haider N., Jain I., Simic T., Okorie C. Post-acute Sequelae in COVID-19 Survivors: an Overview // S.N. Compr. Clin. Med. – 2022. – Vol. 4, No.1. – Art. No.91. DOI: 10.1007/s42399-022-01172-7.
5. Радаева О.А., Симбирцев А.С., Костина Ю.А., Искандярова М.С., Машнина С.В., Бесшейнов Д.Д., Негоднова Е.В., Куляпкин В.В. Изменение содержания цитокинов семейства IL1 в крови больных эссенциальной гипертензией после COVID-19 // Вестник РГМУ. – 2021. – №3. – С. 25–31. DOI: 10.24075/vrgmu.2021.026.
6. Acosta-Ampudia Y., Monsalve D.M., Rojas M., Rodríguez Y., Zapata E., Ramírez-Santana C., Anaya J.M. Persistent Autoimmune Activation and Proinflammatory State in Post-COVID Syndrome // J. Infect. Dis. – 2022. – Art. ID: jiac017. DOI: 10.1093/infdis/jiac017.
7. Tserel L., Jögi P., Naaber P., Maslovskaja J., Häling A., Salumets A., Zusinaite E., Soeorg H., Lättetkivi F., Ingerainen D., Soots M., Toompere K., Kaarna K., Kisand K., Lutsar I., Peterson P. Long-Term Elevated Inflammatory Protein Levels in Asymptomatic SARS-CoV-2 Infected Individuals // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – Art. ID: 709759. DOI: 10.3389/fimmu.2021.709759.

8. Балыкова Л.А., Радаева О.А., Заславская К.Я., Костина Ю.А., Искандарова М.С., Негоднова Е.В., Еремеев В.В., Сабиров Л.Ф., Семелева Е.В. Изучение клинко-патогенетических эффектов противовирусного препарата на основе фавипиравира у коморбидных пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе лечения // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9, №6. – С. 454–464. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-454-464.
9. Амон Е.П., Эсауленко Е.В., Таганов А.В., Ширяева М.А., Малинникова Е.Ю. Терапия острых респираторных вирусных инфекций в амбулаторной практике в условиях пандемии COVID-19 // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 3(55). – С. 16–28. DOI: 10.18565/therapy.2022.3.14-26.
10. Munblit D., Nekliudov N.A., Bugaeva P., Blyuss O., Kislova M., Listovskaya E., Gamirova A., Shikhaleva A., Belyaev V., Timashev P., Warner J.O., Comberlati P., Apfelbacher C., Bezrukov E., Politov M.E., Yavorovskiy A., Bulanova E., Tsareva N., Avdeev S., Kapustina V.A., Pigolkina Y.I., Dankwa E.A., Kartsonaki C., Pritchard M.G., Fomin V., Svistunov A.A., Butnaru D., Glybochko P.; Sechenov StopCOVID Research Team. Stop COVID Cohort: An Observational Study of 3480 Patients Admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for Suspected Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection // Clin. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 73, No.1. – P.1–11. DOI: 10.1093/cid/ciaa1535.
11. McArthur L., Sakthivel D., Ataide R., Chan F., Richards J.S., Narh C.A. Review of Burden, Clinical Definitions, and Management of COVID-19 Cases // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2020. – Vol. 103, No.2. – P. 625–638. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0564.
12. Грановская М.В., Заславская К.Я., Балыкова Л.А., Пушкарь Д.Ю. COVID-19: набор симптомов или системная патология? Клиническая лекция. Часть 2. Арепливир (фавипиравир) в терапии пациентов с коронавирусной инфекцией: предпосылки для назначения и первые результаты использования // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 9, №3. – С. 10–17. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-35-10-17.
13. Rocha-Pereira J., Jochmans D., Dallmeier K., Leyssen P., Nascimento M.S., Neyts J. Favipiravir (T-705) inhibits in vitro norovirus replication // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2012. – Vol. 424, No.4. – P. 777–780. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.07.034.
14. Zmurko J., Marques R.E., Schols D., Verbeken E., Kaptein S.J., Neyts J. The Viral Polymerase Inhibitor 7-Deaza-2'-C-Methyladenosine Is a Potent Inhibitor of In Vitro Zika Virus Replication and Delays Disease Progression in a Robust Mouse Infection Model // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2016. – Vol. 10, No.5. – Art. ID: e0004695. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004695.
15. Furuta Y., Takahashi K., Kuno-Maekawa M., Sangawa H., Uehara S., Kozaki K., Nomura N., Egawa H., Shiraki K. Mechanism of action of T-705 against influenza virus // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2005. – Vol. 49, No.3. – P. 981–986. DOI: 10.1128/AAC.49.3.981-986.2005.
16. Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase // Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci. – 2017. – Vol. 93, No.7. – P. 449–463. DOI: 10.2183/pjab.93.027.
17. Балыкова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я., Симакина Е.Н., Агафьина А.С., Иванова А.Ю., Колонтарев К.Б., Пушкарь Д.Ю. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 16–29. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29.
18. Halim C., Mirza A.F., Sari M.I. The Association between TNF- α , IL-6, and Vitamin D Levels and COVID-19 Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis // Pathogens. – 2022. – Vol. 11, No.2. – Art. No.195. DOI: 10.3390/pathogens11020195.
19. Neves J.A., Oliveira R.C.M. Biomarkers of endothelial function in cardiovascular diseases: hypertension // J. Vasc. Bras. – 2016. – Vol. 15, No. 3. – P. 224–233. DOI:10.1590/1677-5449.000316.
20. Chandra D., Poole J.A., Bailey K.L., Staab E., Sweetner J.M., DeVasure J.M., Romberger D.J., Wyatt T.A. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) overexpression enhances wound repair in airway epithelial cells exposed to agricultural organic dust // Inhal. Toxicol. – 2018. – Vol. 30, No.3. – P. 133–139. DOI: 10.1080/08958378.2018.1474976.
21. Fogarty H., Townsend L., Morrin H., Ahmad A., Comerford C., Karampini E., Englert H., Byrne M., Bergin C., O'Sullivan J.M., Martin-Loeches I., Nadarajan P., Bannan C., Mallon P.W., Curley G.F., Preston R.J.S., Rehill A.M., McGonagle D., Ni Cheallaigh C., Baker R.I., Renné T., Ward S.E., O'Donnell J.S.; Irish COVID-19 Vasculopathy Study (iCVS) investigators. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome // J. Thromb. Haemost. – 2021. – Vol. 19, No.10. – P. 2546–2553. DOI: 10.1111/jth.15490.
22. Doi Y., Hibino M., Hase R., Yamamoto M., Kasamatsu Y., Hirose M., Mutoh Y., Homma Y., Terada M., Ogawa T., Kashizaki F., Yokoyama T., Koba H., Kasahara H., Yokota K., Kato H., Yoshida J., Kita T., Kato Y., Kamio T., Kodama N., Uchida Y., Ikeda N., Shinoda M., Nakagawa A., Nakatsumi H., Horiguchi T., Iwata M., Matsuyama A., Banno S., Koseki T., Teramachi M., Miyata M., Tajima S., Maeki T., Nakayama E., Taniguchi S., Lim C.K., Saijo M., Imai T., Yoshida H., Kabata D., Shintani A., Yuzawa Y., Kondo M. A Prospective, randomized, open-label trial of early versus late Favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19 // Antimicrob. Agents Chemother. – 2020. – Vol. 64, No.12. – Art. ID: e01897-20. DOI: 10.1128/AAC.01897-20.
23. Gao Y., Yan L., Huang Y., Liu F., Zhao Y., Cao L., Wang T., Sun Q., Ming Z., Zhang L., Ge J., Zheng L., Zhang Y., Wang H., Zhu Y., Zhu C., Hu T., Hua T., Zhang B., Yang X., Li J., Yang H., Liu Z., Xu W., Guddat L.W., Wang Q., Lou Z., Rao Z. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus // Science. – 2020. – Vol. 368, No.6492. – P. 779–782. DOI: 10.1126/science.abb7498.
24. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections // Pharmacol. Ther. – 2020. – Vol.209. – Art. No.107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512.
25. Furuta Y., Gowen B.B., Takahashi K., Shiraki K., Smee D.F., Barnard D.L. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor // Antiviral. Res. – 2013. – Vol. 100, No.2. – P. 446–454. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.09.015.
26. Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses // Antiviral. Res. – 2018. – Vol. 153. – P. 85–94. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003.
27. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2018. – Vol. 10, No.2. – Art. ID: a028415. DOI: 10.1101/cshperspect.a028415.
28. Ganesh R., Grach S.L., Ghosh A.K., Bierle D.M., Salonen B.R., Collins N.M., Joshi A.Y., Boeder N.D. Jr., Anstine C.V., Mueller M.R., Wight E.C., Croghan I.T., Badley A.D., Carter R.E., Hurt R.T. The Female-Predominant Persistent Immune Dysregulation of the Post-COVID Syndrome // Mayo. Clin. Proc. – 2022. – Vol. 97, No.3. – P. 454–464. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.11.033.

29. Durstenfeld M.S., Hsue P.Y., Peluso M.J., Deeks S.G. Findings From Mayo Clinic's Post-COVID Clinic: PASC Phenotypes Vary by Sex and Degree of IL-6 Elevation // Mayo. Clin. Proc. – 2022. – Vol. 97, No.3. – P. 430–432. DOI: 10.1016/j.mayocp.2022.01.020.
30. Meléndez G.C., McLarty J.L., Levick S.P., Du Y., Janicki J.S., Brower G.L. Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats // Hypertension. – 2010. – Vol. 56, No.2. – P. 225–231. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148635.
31. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease // Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol. – 2014. – Vol. 6, No.10. – Art. ID: a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295.
32. Wu R., Wyatt E., Chawla K., Tran M., Ghanefar M., Laakso M., Epting C.L., Ardehali H. Hexokinase II knockdown results in exaggerated cardiac hypertrophy via increased ROS production // EMBO Mol. Med. – 2012. – Vol. 4, No.7. – P. 633–646. DOI: 10.1002/emmm.201200240.
33. Zgheib C., Zouein F.A., Kurdi M., Booz G.W. Differential STAT3 signaling in the heart: Impact of concurrent signals and oxidative stress // JAKSTAT. – 2012. – Vol. 1, No.2. – P. 101–110. DOI: 10.4161/jkst.19776.
34. Rose-John S. Interleukin-6 signalling in health and disease // F1000Res. – 2020. – Vol. 9. – Art. ID: F1000 Faculty Rev-1013. DOI: 10.12688/f1000research.26058.1.
35. Horowitz M.C., Levy J.B. The LIF/IL-6 Subfamily of Cytokines Induce Protein Phosphorylation and Signal Transduction by Nonreceptor Tyrosine Kinases in Human and Murine Osteoblasts // Calcif. Tissue. Int. – 1995. – Vol. 56. – P. 32–34. DOI: 10.1007/BF03354650.
36. Tomida M. Structural and functional studies on the leukemia inhibitory factor receptor (LIF-R): gene and soluble form of LIF-R, and cytoplasmic domain of LIF-R required for differentiation and growth arrest of myeloid leukemic cells // Leuk Lymphoma. – 2000. – Vol. 37, No.5–6. – P. 517–525. DOI: 10.3109/10428190009058503.
37. Радаева О.А., Костина Ю.А. Анализ данных о механизме действия и эффективности препаратов, применяемых для лечения COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 106–117. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-106-117.
38. Merkler A.E., Parikh N.S., Mir S., Gupta A., Kamel H., Lin E., Lantos J., Schenck E.J., Goyal P., Bruce S.S., Kahan J., Lansdale K.N., LeMoss N.M., Murthy S.B., Stieg P.E., Fink M.E., Iadecola C., Segal A.Z., Cusick M., Campion T.R. Jr., Diaz I., Zhang C., Navi B.B. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza // JAMA Neurol. – 2020. – Vol. 77, No.11. – P. 1–7. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2730.

АВТОРЫ

Радаева Ольга Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0003-1383-2474. E-mail: radaevamed@mail.ru

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

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

Таганов Алексей Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID ID: 0000-0001-5056-374X. E-mail: matis87177@yandex.ru.

Белый Петр Александрович – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru.

Костина Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0003-1383-2474. E-mail: bazunova.2013@mail.ru

Негоднова Елена Валерьевна – ассистент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-1581-618X. E-mail: el.negodnova@gmail.com

Машнина Светлана Васильевна – аспирант кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0001-7506-3688. E-mail: svetlana_belyaeva93@mail.ru

Бессейнов Денис Дмитриевич – аспирант кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0001-9722-7102. E-mail: bessheyinovdd@mail.ru

Искандарова Мария Сергеевна – ассистент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0001-9465-7668. E-mail: iskandiarova.m@yandex.ru

Еремеев Виталий Викторович – аспирант кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-2293-1987. E-mail: vital.eremeev2010@mail.ru

Чумаков Никита Михайлович – студент 6-го курса, специальность «Лечебное дело» Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева, ORCID ID: 0000-0001-9834-591X. E-mail: chum9714akov@mail.ru

