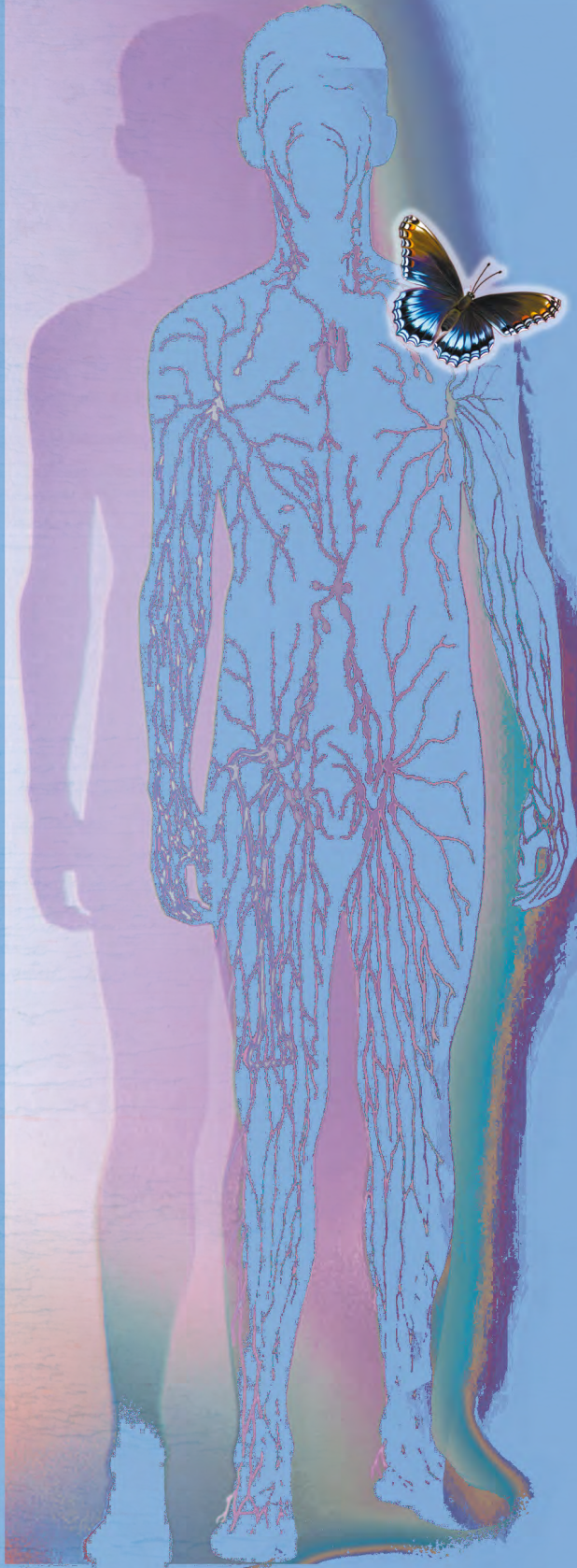


ISSN 2587-7836 (print)
ISSN 2686-8830 (online)

ФАРМАКО КИШЕТИКА И ДИНАМИКА

Включен в перечень рецензируемых научных журналов ВАК РФ



№1.2026

IV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС «БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ 360°: NOLI NOSCERE!» С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

19–22 МАЯ 2026



Председатель программного комитета

СЫЧЕВ ДМИТРИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

академик РАН, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист клинический фармаколог Минздрава России, президент Евразийской ассоциации клинической фармакологии и фармаконадзора (ЕАКФФ), научный руководитель центра геномных исследований мирового уровня – Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», заслуженный деятель науки РФ (г. Москва).

В РАМКАХ КОНГРЕССА СОСТОЯТСЯ:

19–20 мая

онлайн

• IV Российский конгресс
«Безопасность фармакотерапии 360°:
Noli noscere!» с международным участием
27 секций, трансляция на сайте

nolinocere360.ru

19 мая

очно

• Тренинг
«Практические аспекты рутинной
деятельности специалиста
по фармаконадзору в компании»

21–22 мая

очно

• Съезд клинических фармакологов
«КлинФарм-эксперт 2026»
Заседание профильной и учебно-методической
комиссий по клинической фармакологии
Москва, Абрикосовский переулок, д. 2
(ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»)

20 мая

очно

• Премия
«Noli noscere!» и Конкурс научных работ
молодых ученых в области лекарственной
безопасности «ЛекБез»
Торжественное награждение
на Съезде клинических фармакологов

23 мая

• Аутдор-событие «КлинФармЗабег» дистанция 5 км

НАУЧНЫЕ ОРГАНИЗАТОРЫ:



ОФФПТ
общество



Подробная
информация
на сайте
nolinocere360.ru

Материал предназначен
исключительно для работников
здравоохранения



Издательство
ОКИ

Главный редактор — Дорощев Владимир Львович
д. фарм. н., проф., Москва, Россия

Зам. главного редактора — Смирнов Валерий Валерьевич
д. фарм. н., Москва, Россия

Зам. главного редактора — Мокров Григорий Владимирович
д. х. н., Москва, Россия

Ответственный секретарь — Сергеева Мария Сергеевна
к. фарм. н., Москва, Россия

Редакционная коллегия

Бачурин Сергей Олегович
академик РАН, д. х. н., проф.,
Москва, Россия

Блынская Евгения Викторовна
д. фарм. н., Москва, Россия

Бондарева Ирина Борисовна
д. техн. н., д. б. н., Москва, Россия

Воронина Татьяна Александровна
д. м. н., проф., Москва, Россия

Гаевая Людмила Михайловна
д. фарм. н., Москва, Россия

Громова Ольга Алексеевна
д. м. н., проф., Москва, Россия

Грушевская Любовь Николаевна
д. фарм. н., Москва, Россия

Гудашева Татьяна Александровна
член-корр. РАН, к. х. н., д. б. н.,
проф., Москва, Россия

Жанатаев Алий Курманович
к. б. н., Москва, Россия

Жердев Владимир Павлович
д. м. н., проф., Москва, Россия

Зайнуллина Лиана Фанзилевна
к. б. н., Москва, Россия

Замятин Андрей Александрович
д. б. н., доцент, проф., Москва, Россия

Зиганшин Айрат Усманович
д. м. н., проф., Казань, Россия

Иванов Роман Алексеевич
к. м. н. Сочи, Федеральная террито-
рия «Сирис», Россия

Калинина Татьяна Сергеевна
д. б. н., Москва, Россия

Ковалёв Георгий Иванович
д. м. н., проф., Москва, Россия

Коллик Лариса Геннадьевна
д. б. н., проф. РАН, Москва, Россия

Колыванов Геннадий Борисович
д. б. н., Москва, Россия

Куцев Сергей Иванович
академик РАН, д. м. н., Москва, Россия

Литвин Александр Алексеевич
д. б. н., Москва

Литвинова Светлана Александровна
д. б. н., Москва, Россия

Макаров Вадим Альбертович
к. х. н., д. фарм. н., Москва, Россия

Марахова Анна Игоревна
д. фарм. н., доцент, проф., Москва,
Россия

Медведев Олег Стефанович
д. м. н., проф., Москва, Россия

Молохова Елена Игоревна
д. фарм. н., проф., Пермь, Россия

Мустафин Руслан Ибрагимович
к. фарм. н., доцент, Казань, Россия

Нифантьев Николай Эдуардович
член-корр. РАН, д. х. н., проф., Москва,
Россия

Покровский Михаил Владимирович
д. м. н., проф., Белгород, Россия

Поройков Владимир Васильевич
академик РАН, д. б. н., проф., Москва,
Россия

Пятигорская Наталья Валерьевна
член-корр. РАН, д. фарм. н., проф.,
Москва, Россия

Раменская Галина Владиславовна
д. фарм. н., проф., Москва, Россия

Романов Борис Константинович
д. м. н., доцент, Москва, Россия, Россия

Спасов Александр Алексеевич
академик РАН, д. м. н., проф., Волго-
град, Россия

Сычёв Дмитрий Алексеевич
академик РАН, проф. РАН, д. м. н.,
проф., Москва, Россия

Тюренков Иван Николаевич
член-корр. РАН, д. м. н., Волгоград, Россия

Шаталов Денис Олегович
д. фарм. н., доцент, проф., Москва, Россия

Шпрах Зоя Сергеевна
д. фарм. н., Москва, Россия

Хохлов Александр Леонидович
академик РАН, д. м. н., проф., Ярос-
лавль, Россия

Выпускающая группа

Белоусов Дмитрий Юрьевич

Ответственный за выпуск журнала +7 (910) 449-22-73 e-mail: clinvest@mail.ru

Афанасьева Елена Владимировна

Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ» подписка +7 (916) 986-04-65

e-mail: eva88@list.ru сайт: www.izdat-oki.ru

Жук Елена Владимировна

Дизайн и верстка e-mail: elenazuk70@mail.ru

Подписано в печать 30.03.2026 г. Тираж 400 экз.

Типография: ООО «Буки Веди», www.bukivedi.com

115093, г. Москва, Партийный переулок, д. 1, корп. 58, стр. 3, пом. 11

Адрес редакции: 125315, Москва, ул. Балтийская, 8 ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», e-mail: mokrov_gv@academpharm.ru

NEICON (лаборатория Elrub) — создание и поддержка сайта журнала www.pharmacokinetics.ru на платформе Elrub.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информацион-

ных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 04.02.2021 года свидетельство о

регистрации СМИ ПИ № ФС 77-80349. ISSN 2587-7836. Журнал включен в перечень

ВАК. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редакция

не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных

материалах.

Сайты

www.Antibiotics-Chemotherapy.ru

www.ClinVest.ru

www.MyRWD.ru

www.Patient-Oriented.ru

www.PharmacoGenetics-Pharmaco-

Genomics.ru

www.HealthEconomics.ru

www.izdat-oki.ru

Журналы

Антибиотики и Химиотерапия

Качественная клиническая практика

Реальная клиническая практика: данные и доказательства

Пациентоориентированная медицина и фармация

Фармакогенетика и Фармакогеномика

WEB-порталы

Центр Фармакоэкономических Исследований

Издательство ОКИ

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Новая стратегия развития журнала «Фармакокинетика и фар-
макодинамика»: от фундаментальной фармакологии к единой
платформе разработки современных лекарственных средств
Дорощев В. Л. 3

ОБЗОРЫ

Подходы к экспериментальному моделированию
нейровоспаления при нейродегенеративных заболеваниях:
часть 2 — генетические модели
Фирстова Ю. Ю., Абдуллина А. А., Васильева Е. В.,
Зайнуллина Л. Ф. 7

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОДИНАМИКИ

Изучение нейропротекторного действия дипептидных
миметиков NT-3 соединений ГТС-301 и ГТС-302
на экспериментальной модели ишемического инсульта
Никифоров Д. М., Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А. 12

Влияние 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина
гидрохлорида с противоопухолевой активностью
на фазы клеточного цикла на модели Jurkat
Журиков Р. В., Соколовская А. А., Коваленко Л. П.,
Коллик Л. Г. 20

Модели доклинического изучения ишемического
и геморрагического инсультов
Ганьшина Т. С., Воронина Т. А., Литвинова С. А.,
Гнездилова А. В., Дорощев В. Л. 25

Эффективность ингибиторов циклооксигеназы, этилметил-
гидроксипиридина сукцината и их комбинаций на модели
коллаген-индуцированного артрита у мышей BALB/c
Иванова Е. А., Васильчук А. Г., Золотов Н. Н.,
Воронина Т. А. 38

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Экспериментальное обоснование *in vivo* методики
оценки субстратов и модуляторов активности
белка-транспортёра BCRP
Поветко М. И., Мыльников П. Ю., Шулькин А. В.,
Якушева Е. Н. 49

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфогистологические характеристики
кардиопротективного действия соединения ZMEI-3
у крыс с синдромом «Праздничное сердце»
Мирошкина И. А., Сорокина А. В., Цорин И. Б., Столярук В. Н.,
Вититнова М. Б., Коллик Л. Г., Воробьева Т. Ю., Мокров Г. В.,
Крыжановский С. А., Дорощев В. Л. 58

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Функциональные категории магний-зависимых белков
Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю., Богачева Т. Е.,
Рогозин М. А., Гришина Т. Р., Федотова Л. Э. 68

ОРИГИНАЛЬНОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Изучение состояния сократительной функции сердца
и динамики изменения его геометрии в острейшую фазу
переднего трансмурального инфаркта миокарда
у крыс с алкогольной кардиомиопатией
Ионова Е. О., Цорин И. Б., Вититнова М. Б., Столярук В. Н.,
Роцевская И. М., Крыжановский С. А. 73

ЮБИЛЕИ

Жердев Владимир Павлович:
к 80-летию со дня рождения 80



Издательство
ОКИ

EDITOR-IN-CHIEF — Vladimir L. Dorofeev

Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Moscow Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — Valery V. Smirnov

Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — Grigory V. Mokrov

Dr. Sci. (Che.), Moscow, Russia

ASSISTANT EDITOR — Maria S. Sergeeva

Cand. Sci. (Pharm.), Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Sergey O. Bachurin

Dr. Sci. (Che.), Prof., Academician RAS, Moscow, Russia

Evgeniya V. Blynskaya

Dr. Sci. (Pharm.), Moscow, Russia

Irina B. Bondareva

Dr. Sci. (Eng.), Dr. Sci. (Biol.), Moscow, Russia

Tatyana A. Voronina

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia

Lyudmila M. Gaevaya

Dr. Sci. (Pharm.), Moscow, Russia

Olga A. Gromova

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia

Lyubov N. Grushevskaya

Dr. Sci. (Pharm.), Moscow, Russia

Tatyana A. Gudasheva

Cand. Sci. (Che.), Dr. Sci. (Biol.), Prof., Corr. Member RAS, Moscow, Russia

Aliy K. Zhanataev

Cand. Sci. (Biol.), Moscow, Russia

Vladimir P. Zherdev

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia

Liana F. Zainullina

Cand. Sci. (Biol.), Moscow, Russia

Andrey A. Zamyatnin

Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Prof., Moscow, Russia

Airat U. Ziganshin

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan, Russia

Roman A. Ivanov

PhD, Sochi, Sirius Federal Territory, Russia

Tatyana S. Kalinina

Dr. Sci. (Biol.), Moscow, Russia

Georgiy I. Kovalev

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia

Larisa G. Kolik

Dr. Sci. (Biol.), Prof. RAS, Moscow, Russia

Gennady B. Kolyvanov

Dr. Sci. (Biol.), Moscow, Russia

Sergey I. Kutsev

Dr. Sci. (Med.), Academician RAS, Moscow, Russia

Alexander A. Litvin

Dr. Sci. (Biol.), Moscow, Russia

Svetlana A. Litvinova

Dr. Sci. (Biol.), Moscow, Russia

Vadim A. Makarov

Cand. Sci. (Che.), Dr. Sci. (Pharm.), Moscow, Russia

Anna I. Marakhova

Dr. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., Prof., Moscow, Russia

Oleg S. Medvedev

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow, Russia

Elena I. Molohova

Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Perm, Russia

Ruslan I. Mustafin

Cand. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., Kazan, Russia

Nikolay E. Nifantsev

Dr. Sci. (Che.), Prof., Corr. Member RAS, Moscow, Russia

Mikhail V. Pokrovsky

Dr. Sci. (Med.), Prof., Belgorod, Russia

Vladimir V. Poroikov

Dr. Sci. (Biol.), Prof., Academician RAS, Moscow, Russia

Natalia V. Pyatigorskaya

Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Corr. Member RAS, Moscow, Russia

Galina V. Ramenskaya

Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Moscow, Russia

Boris K. Romanov

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Moscow, Russia

Alexander A. Spasov

Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician RAS, Volgograd, Russia

Dmitry A. Sychev

Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. RAS, Academician RAS, Moscow, Russia

Ivan N. Tyurenkov

Dr. Sci. (Med.), Corr. Member RAS, Prof., Russia, Volgograd, Russia

Denis O. Shatalov

Dr. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., Prof., Moscow, Russia

Zoya S. Shprakh

Dr. Sci. (Pharm.), Moscow, Russia

Alexander L. Khokhlov

Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician RAS, Yaroslavl, Russia

ISSUING GROUP

Dmitry Yu. Belousov

Managing Editor +7 (910) 449-22-73 e-mail: clinvest@mail.ru

Elena V. Afanaseva

CEO in LLC «Publishing OKI» subscription +7(916)986-04-65 e-mail: eva88@list.ru site: www.izdat-oki.ru

Elena V. Zhuk

Design and layout e-mail: elenazuk70@mail.ru

Signed in print 30.03.2026. Circulation 400 copies.

Typography: LLC Buki Vedi, www.bukivedi.com

115093, Moscow, Partiyinyj pereulok, 1/58, bld. 3, office 11

Editorial address: 125315, Moscow, ul. Baltiiskay, 8 Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies. e-mail: mokrov_gv@academpharm.ru NEICON (Elpub Lab) — www.pharmacokinetics.ru creation and support on the Elpub Platform. The journal was registered with the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) on 02/04/2021, the certificate of registration of the mass media PI No. FS 77-80349. ISSN 2587-7836. **The journal is included in the list of Higher Attestation Commission (HAC) of Russian Federation.** Copying material does not necessarily reflect the views of the publisher. We take no responsibility for the accuracy of the information contained in promotional materials.

Sites

www.Antibiotics-Chemotherapy.ru
www.ClinVest.ru
www.MyRWD.ru
www.Patient-Oriented.ru
www.PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru

Journals

Antibiotics and Chemotherapy
Good Clinical Practice
Real-World Data & Evidence
Patient-Oriented Medicine and Pharmacy
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

WEB-portals

www.HealthEconomics.ru
www.izdat-oki.ru

Center of Pharmacoeconomics Research
Publisher OKI

FROM EDITOR-IN-CHIEF

New development strategy of the journal "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics": from fundamental pharmacology to the integrative platform for the development of modern medicines

Dorofeev VL 3

REVIEWS

Approaches to experimental modeling of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: part 2 — genetic models

Firstova YuYu, Abdullina AA, Vasileva EV, Zainullina LF 7

PRECLINICAL PHARMACODYNAMICS STUDIES

Study of the neuroprotective effect of NT-3 dipeptide mimetics GTS-301 and GTS-302 on an experimental model of ischemic stroke

Nikiforov DM, Povarnina PYu, Gudasheva TA 12

Effect of 2-isobutyl-4,6-dimethyl-5-oxypyrimidine hydrochloride with antitumor activity on the cell cycle phases in the Jurkat model

Zhurikov RV, Sokolovskaya AA, Kovalenko LP, Kolik LG 20

Models for the pre-clinical study of ischemic and hemorrhagic stroke

Ganshina TS, Voronina TA, Litvinova SA, Gnezdilova AV, Dorofeev VL 25

Effect of cyclooxygenase inhibitors, ethylmethylhydroxypyridine succinate and their combinations in a collagen-induced arthritis model in BALB/c mice

Ivanova EA, Vasilchuk AG, Zolotov NN, Voronina TA 38

PRECLINICAL PHARMACOKINETIC STUDIES

Experimental substantiation of *in vivo* methods for evaluating substrates and modulators of BCRP transporter protein activity

Povetko MI, Mylnikov PYu, Shchulkin AV, Yakusheva EN 49

TOXICOLOGY STUDY

Morphohistological characteristics of the ZMEI-3 compound cardioprotective effect of in rats with holiday heart syndrome

Miroshkina IA, Sorokina AV, Tsorin IB, Stolyaruk VN, Vititnova MB, Kolik LG, Vorobieva TYu, Mokrov GV, Kryzhanovskii SA, Dorofeev VL 58

MECHANISM OF ACTION

Functional categories of magnesium-dependent proteins

Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, Bogacheva TE, Rogozin MA, Grishina TR, Fedotova LE 68

ORIGINAL EXPERIMENTAL RESEARCH

Study of the state of contractile function of the heart and the dynamics of changes in its geometry in the acute phase of anterior transmural myocardial infarction in rats with alcoholic cardiomyopathy

Ionova EO, Tsorin IB, Vititnova MB, Stolyaruk VN, Roshchevskaya IM, Kryzhanovskii SA 73

ANNIVERSARIES

Vladimir Pavlovich Zherdev:

To the 80-th Anniversary 80



Новая стратегия развития журнала «Фармакокинетика и фармакодинамика»: от фундаментальной фармакологии к единой платформе разработки современных лекарственных средств

Дорофеев В. Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Журнал «Фармакокинетика и фармакодинамика», издаваемый с 2004 года, прошёл путь от узкоспециализированного издания по клинической фармакокинетике до авторитетного рецензируемого журнала, включённого в перечень ВАК (категория 1), в Единый государственный перечень научных изданий — «Белый список» (уровень 2) и базу данных DOAJ. Вызовы в сфере разработки современных лекарственных средств требуют пересмотра редакционной политики и расширения тематических границ.

Цель. Представить стратегическое видение развития журнала, направленное на трансформацию издания в междисциплинарную платформу, охватывающую полный жизненный цикл создания лекарственного средства — от молекулярного дизайна до клинического применения.

Основные положения. Стратегия базируется на трёх ключевых векторах: 1) институциональный — обновление состава редколлегии, смена главного редактора и формирование международного редакционного совета; 2) тематический — интеграция смежных специальностей (1.4.16. Медицинская химия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.4.1. Промышленная фармацевтика и технология получения лекарств, 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия) для создания единой логистической цепочки публикаций; 3) международный — ребрендинг с возможной сменой названия для позиционирования журнала как глобального игрока в области трансляционной фармакологии и фармацевтических наук, включая подачу в Scopus и PubMed Central.

Заключение. Реализация представленной концепции позволит кардинально расширить пул авторов, повысить цитируемость и занять лидирующие позиции среди отечественных и зарубежных журналов фармацевтического профиля, став главным интегратором научных знаний в области создания инновационных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: фармакокинетика; фармакодинамика; стратегия развития; трансляционная фармакология; медицинская химия; промышленная фармацевтика; редакционная политика; научные журналы; Scopus; ребрендинг

Для цитирования:

Дорофеев В. Л. Новая стратегия развития журнала «Фармакокинетика и фармакодинамика»: от фундаментальной фармакологии к единой платформе разработки современных лекарственных средств. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(1):3–6. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-3-6>. EDN: CRYNPC
Поступила: 08.03.2026. **В доработанном виде:** 20.03.2026. **Принята к печати:** 25.03.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

New development strategy of the journal "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics": from fundamental pharmacology to the integrative platform for the development of modern medicines

Vladimir L. Dorofeev

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. The journal "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics", published since 2004, has evolved from a narrowly focused periodical on clinical pharmacokinetics to a reputable peer-reviewed journal included in the Supreme Attestation Commission list (K1), in the Unified State List of Scientific Publications — "White List" (level 2) and the DOAJ database. The challenges in the area of modern medicines development require a revision of editorial policy and an expansion of thematic boundaries.

Objective. To present a strategic vision for the journal's development, aimed at transforming the publication into an interdisciplinary platform covering the entire lifecycle of a medicinal product — from molecular design to clinical application.

Key points. The strategy is based on three key vectors: 1) institutional — renewal of the editorial board, change of the editor-in-chief, and formation of an international editorial council; 2) thematic — integration of related specialties (1.4.16. Medicinal Chemistry, 3.3.6. Pharmacology, Clinical Pharmacology, 3.4.1. Industrial Pharmacy and Medicines Manufacturing Technology, 3.4.2. Pharmaceutical Chemistry, Pharmacognosy) to create a unified publication logistics chain; 3) international — rebranding with a possible name change to position the journal as a global player in the field of translational pharmacology and pharmaceutical sciences, including submission to Scopus and PubMed Central.

Conclusion. The implementation of this concept will dramatically expand the pool of authors, increase citation rates, and secure a leading position among national and international pharmaceutical journals, becoming the main integrator of scientific knowledge in the field of innovative drug development.

Keywords: pharmacokinetics; pharmacodynamics; development strategy; translational pharmacology; medicinal chemistry; industrial pharmacy; editorial policy; scientific journals; Scopus; rebranding

For citations:

Dorofeev VL. New development strategy of the journal "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics": from fundamental pharmacology to the integrative platform for the development of modern medicines. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2026;(1):3–6. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-3-6>. EDN: CRYNPC

Received: 08.03.2026. **Revision received:** 20.03.2026. **Accepted:** 25.03.2026. **Published:** 30.03.2026.

**Уважаемые коллеги,
дорогие читатели и авторы!**

Этот номер журнала «Фармакокинетика и фармакодинамика» выходит в переломный для нашего издания момент. Принимая на себя обязанности главного редактора, я осознаю всю полноту ответственности за судьбу журнала, который на протяжении более чем двадцати лет служит площадкой для специалистов в области фундаментальной фармакологии.

От себя хочу поблагодарить доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации Жердева Владимира Павловича, который длительное время выступал в качестве бессменного лидера журнала, формировал его повестку из интересных работ, отражающих тренды фармакологической науки.

Дорогой Владимир Павлович, от всего сердца поздравляю Вас с 80-летием! Позвольте выразить Вам огромную благодарность и глубочайшее уважение за Ваш богатый жизненный опыт, высокую квалификацию и неоценимый вклад, который Вы внесли в работу журнала и лаборатории фармакокинетики НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, в развитие научных исследований в данной сфере в нашей стране. Желаю Вам крепкого здоровья, бодрости духа, благополучия и всего самого наилучшего!

Вызовы времени / The challenges of the time

Текущие вызовы требуют от нас новых решительных стратегических шагов.

Фундаментальные изыскания в таких практических сферах, как фармация и биомедицина, должны трансформироваться в прикладные исследования, направленные на разработку современных лекарственных средств. Таковы требования времени и фактический запрос государства, вкладывающего финансовые средства в Программу фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы), утверждённую распоряжением Правительства РФ от 31 декабря 2020 г. № 3684-р. Не будем забывать, что подавляющее большинство фундаментальных исследований в России осуществляется бюджетными организациями из средств, выделяемых на выполнение государственного задания. Полагаю, не ошибусь в своей позиции, что конечным результатом освоения этих средств хотелось бы видеть не годовые отчёты для регулятора и Российской академии наук, а продукты, которые в нашем случае попадут в фармацевтический ритейл или клиническое отделение.

Современная разработка лекарственных средств характеризуется сопряжением наук о жизни с математикой, физикой, информатикой. Всё более существенную роль в развитии биомедицины и фар-

мации играет глобальное изменение технологического уклада, сопровождающееся формированием синергии биотехнологий, информационных технологий и искусственного интеллекта. Растёт доля биологических лекарственных препаратов при параллельном сохранении в перспективе «малыми молекулами» позиции драйверов роста мирового рынка. Большое внимание уделяется разработке высокотехнологичных лекарственных препаратов (генная терапия, клеточная терапия и тканевая инженерия). Рынок и регуляторные требования формируют запрос на решение проблем неудовлетворённых медицинских потребностей, в том числе в отношении лечения орфанных заболеваний.

Существенным вызовом выступает разработка оригинальных лекарственных препаратов. Данный процесс на международной арене с каждым годом требует всё более существенного финансирования, охватывает большие временные интервалы (до 10–15 лет и более), при этом демонстрирует невысокую результативность — не более нескольких сотых долей процента синтезированных соединений в итоге успешно проходят все этапы доклинических и клинических исследований и попадают на рынок.

По-прежнему остаётся проблемой эффективная стыковка результатов научных изысканий организаций, финансируемых из государственного бюджета, с реалиями и потребностями фармацевтического рынка.

В отношении нашего журнала необходимо также принимать во внимание повышение требований к изданиям, глобальную конкуренцию за авторов и необходимость вхождения в международные базы данных, в том числе Scopus, PubMed Central.

**От фундаментальной фармакологии к единой науке
о лекарственных средствах / From fundamental
pharmacology to integrative medicines science**

Исторически наш журнал, начиная с 2004 г. как «Клиническая фармакокинетика» и с 2012 г. в текущем формате, фокусировался на публикации результатов исследований, в ходе которых изучались фармакокинетические процессы (всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарственных средств) во взаимосвязи с фармакологическими эффектами (фармакодинамикой).

Помимо указанных исследований, процесс разработки современных лекарственных средств охватывает чрезвычайно широкий спектр решаемых задач и используемых инструментов и направлен на формирование базовой триады в отношении всех лекарственных средств во всех законодательных актах международного и российского права: качество, эффективность и безопасность.

Разработка лекарственного средства начинается с этапа проектирования его структуры. Инструментарий медицинских химиков в том числе включает в себя *in silico* моделирование лекарственных средств

с применением высокопроизводительных вычислений на центральных процессорах и видеокартах. Молекулярный докинг, молекулярная динамика, фармакофорное моделирование дополняются анализом потенциальной фармакокинетики и токсичности *in silico* (ADMET-анализ). Всё более широко в разработку лекарственных средств внедряются технологии искусственного интеллекта (ИИ). В период 2015–2023 гг. количество молекул на мировой арене, дизайн которых осуществлялся с применением ИИ, проходящих клинические исследования, увеличился от 1 до 67 (IFPMA, «Facts & Figures»).

Исследования *in vitro*, выступая ключевым звеном, обеспечивающим сопряжение медицинской химии и последующих изысканий *in vivo*, позволяют проводить структурно-функциональный анализ новых соединений, выявляя зависимость между химической структурой и биологической активностью, корректировать химический синтез, оценивать лиганд-рецепторные взаимодействия, тестировать метаболическую стабильность, что критически важно для дальнейшей оптимизации молекул.

Исследования в сфере лекарственной токсикологии, в том числе генетической и репродуктивной токсикологии, направлены на построение комплекса знаний о безопасности лекарственного средства.

Следует также принимать во внимание, что разработка лекарственного средства не может осуществляться в отрыве от его понимания как будущего коммерческого продукта, который должен характеризоваться установленными законом параметрами, а также адекватными потребительскими свойствами на протяжении всего срока годности. На первый план в этом смысле выходят вопросы фармацевтической разработки: выбор лекарственной формы, разработка состава и технологии лекарственного препарата, в том числе с использованием методов математического планирования и моделирования, обеспечение биодоступности лекарственных средств с низкой проницаемостью и растворимостью, стандартизация фармацевтической субстанции и лекарственного препарата с применением широкого спектра аналитических методов, использование современных технологий и цифровых инноваций с целью повышения эффективности производства и обеспечения качества продукции. Результаты научных исследований в процессе фармацевтической разработки выступают неотъемлемой частью общего технического документа, формируемого в целях регистрации лекарственного препарата.

Применение указанных подходов в России опирается на современную регуляторную базу — нормативные правовые акты Евразийского экономического союза, которые существенно изменили требования к обращению лекарственных средств. С 1 января 2021 г. регистрация лекарственных препаратов для медицинского применения осуществляется в соот-

ветствии с Правилами, утверждёнными решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 и установившими подачу регистрационного досье в современном формате общего технического документа. Решениями Совета ЕЭК утверждены актуальные правила Союза, определяющие требования ко всему жизненному циклу лекарственного препарата — так называемые надлежащие практики: лабораторная (GLP), клиническая (GCP), производственная (GMP), дистрибьюторская (GDP), практика фармаконадзора (GVP).

Одновременно евразийское регулирование предоставляет и новые возможности в отношении доступа к лекарственным препаратам. В соответствии с указанными Правилами регистрации (раздел VII «Установление пострегистрационных мер») может быть осуществлён вывод на рынок лекарственных препаратов с учётом одного из возможных режимов: регистрация лекарственного препарата в исключительных случаях (при невозможности провести исследования в регулярном формате), условная регистрация лекарственного препарата (для обеспечения неудовлетворённых медицинских потребностей с обязательством завершить необходимые исследования).

В связи с этим стратегическая миссия журнала заключается в его становлении как платформы, объединяющей все этапы разработки современных лекарственных средств с учётом актуальных регуляторных требований и перспективных достижений науки. Нам необходимо создать среду, где медицинский химик, биохимик, фармаколог, генетик, биоинформатик, токсиколог, технолог, аналитик и клиницист смогут говорить на одном языке и видеть конечный результат своей работы в контексте общей цели — создания качественного, эффективного и безопасного лекарственного препарата.

Расширение тематического спектра и новые специальности / Expansion of the subject range and new specialties

Логическим следствием указанной миссии выступает расширение тематики журнала. С текущего года мы начинаем активно принимать и публиковать статьи по трём новым для нас специальностям, по которым присуждаются учёные степени, органично дополняя существующую специальность 3.3.6. **Фармакология, клиническая фармакология:**

1.4.16. Медицинская химия;

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств;

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Включение данных направлений — не механическое расширение рубрик. Это создание сквозного «конвейера» публикаций: от *in silico* моделирования лекарственных средств через *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* исследования эффективности и безопасно-

сти на животных, разработку состава и технологии лекарственного препарата, стандартизацию лекарственного средства (фармацевтической субстанции и лекарственного препарата) и далее — к трансферу технологии на промышленную площадку индустриального партнёра, клиническим исследованиям, а также мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении.

Мы надеемся, что такой подход привлечёт в журнал широкий круг исследователей, работающих над созданием оригинальных, воспроизведённых и биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов.

Ребрендинг: смена парадигмы и поиск нового имени / Rebranding: A paradigm shift and the search for a new name

Соответствие новым специальностям неизбежно ставит вопрос о смене названия. Текущее название «Фармакокинетика и фармакодинамика», являясь нашим брендом и историческим наследием, в глазах химика, технолога и аналитика может создавать барьер. В связи с этим для достижения амбициозной цели — стать лидером среди отечественных журналов по всем аспектам создания лекарственных средств — нам необходим ребрендинг.

Мы рассматриваем этот процесс максимально взвешенно. На первом этапе возможен компромиссный вариант: сохранение основного названия с добавлением подзаголовка, раскрывающего новые тематики. Это позволит сохранить преемственность индексации и плавно подвести читателей к переменам.

Кадровые изменения и редакционная политика / Personnel changes and editorial policy

Стратегия невозможна без изменений в команде. В состав редколлегии введены ведущие специалисты — доктора наук по каждой из указанных специально-

стей, по которым присуждаются учёные степени. Это обеспечит компетентную экспертизу статей на входе. Мы также планируем расширить состав редколлегии с привлечением авторитетных зарубежных учёных.

Кроме того, мы пересматриваем редакционную политику в части конфликта интересов и коммерческих названий. Полагаем целесообразным использовать в заголовках и по тексту статей международные непатентованные, химические или группировочные наименования лекарственных средств. Использование торговых наименований лекарственных препаратов возможно (например, в разделе «Материалы и методы» или в случае исследований биоэквивалентности) с декларированием источников финансирования. Мы внедряем политику независимого рецензирования работ членов редколлегии, чтобы исключить конфликт интересов и повысить доверие к публикуемым материалам.

Заключение / Conclusion

Дорогие коллеги, мы стоим на пороге больших перемен. Превращение журнала «Фармакокинетика и фармакодинамика» в ведущую междисциплинарную платформу полного цикла создания лекарств — это не административная задача, а наш общий исторический шанс. Шанс консолидировать российское научное сообщество, создать авторитетный канал коммуникации между фундаментальной наукой и практической медициной, и, наконец, занять достойное место на международной арене. Приглашаю вас к сотрудничеству, дискуссии и активному участию в жизни нашего общего журнала.

*Главный редактор журнала
«Фармакокинетика и фармакодинамика»
д. фарм. н., профессор В.Л. Дорофеев*

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The author declares no conflicts of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Дорофеев Владимир Львович — д. фарм. н., профессор, и. о. генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
РИНЦ SPIN-код: 3237-7268

Vladimir L. Dorofeev — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
RSCI SPIN code: 3237-7268



Подходы к экспериментальному моделированию нейровоспаления при нейродегенеративных заболеваниях: часть 2 — генетические модели

Фирстова Ю. Ю., Абдуллина А. А., Васильева Е. В., Зайнуллина Л. Ф.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Применение генетических моделей для изучения нейровоспаления (НВ) затрагивает вопросы в области фармакологии, нейробиологии, иммунологии и геномной инженерии. Генетические модели необходимы для имитации конкретных молекулярных путей НВ, изучения причинно-следственных связей между функционированием генома, патологией и поведением, доклинической оценки терапевтических стратегий, направленных на специфические мишени. В настоящее время основные стратегии создания генетических моделей нацелены на воспроизведение ключевых патологий (модели с экспрессией мутантных форм генов предшественника амилоида (APP) и пресенилинов (PS) (APP/PS1, 5xFAD, 3xTg-AD, PDAPP, APP23, Tg2576); модели с экспрессией мутантных форм тау-белка (МАРТ-трансгенные мыши, rTg4510, PS19, P301S) и белка клеточного некроптоза MLKL (Tg-MLK1/-); модели, нацеленные на иммунные клетки ЦНС (CX3CR1-GFP/+, hM3Dq/hM4Di (DREADD), нокауты TREM2-ko) и конструирование трансгенных моделей животных с провоспалительным фенотипом (IL-1 β ^{XAT}, гиперэкспрессия p25, нокауты фактора роста нервов (NGF)).

Ключевые слова: нейровоспаление; генетические модели; β -амилоидный пептид; APP; пресенилин; тау-белок; NGF

Для цитирования:

Фирстова Ю. Ю., Абдуллина А. А., Васильева Е. В., Зайнуллина Л. Ф. Подходы к экспериментальному моделированию нейровоспаления при нейродегенеративных заболеваниях: часть 2 — генетические модели. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(1):7–11. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-7-11>. EDN: EDMSGV

Поступила: 17.01.2026. **В доработанном виде:** 20.02.2026. **Принята к печати:** 15.03.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

Approaches to experimental modeling of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: part 2 — genetic models

Julia Yu. Firstova, Aliya A. Abdullina, Ekaterina V. Vasileva, Liana F. Zainullina

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

The use of genetic animal models plays a critical role in understanding the origin and biology of neuroinflammation and requires the involvement of pharmacology, neurobiology, immunology, and genetic engineering. Genetic models are crucial for mimicking particular molecular pathways of neuroinflammation and understanding the causal relationship between genotype, pathology, and behavior, that are impossible in postmortem or preclinical studies.

Nowadays the majority of strategies for creating genetic models focused on reproduction of certain pathological processes — transgenic models with mutant form of human amyloid precursor protein (APP) or the presenilin 1 (PS1) gene (e.g. APP/PS1, 5xFAD, 3xTg-AD, PDAPP, APP23, Tg2576), transgenic models expressing human tau-protein (e.g. rTg4510, PS19, P301S), models targeting CNS immune cells (e.g. CX3CR1-GFP/+, hM3Dq/hM4Di (DREADD), Trem2 ko), and transgenic animal models with proinflammatory phenotype (e.g. IL-1 β ^{XAT}, overexpression of p25, knockout of nerve growth factor (NGF)).

Keywords: neuroinflammation; genetic model; β -amyloid peptide; APP; presenilin; tau protein; NGF

For citations:

Firstova YuYu, Abdullina AA, Vasileva EV, Zainullina LF. Approaches to experimental modeling of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: part 2 — genetic models. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2026;(1):7–11. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-7-11>. EDN: EDMSGV

Received: 17.01.2026. **Revision received:** 20.02.2026. **Accepted:** 15.03.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

Преимуществом генетических моделей в сравнении с классическими животными моделями заболеваний является высокая специфичность, позволяющая воздействовать на один ген или биохимический путь, что является перспективной платформой для тестирования таргетных биопрепаратов (антител к цитокинам, малых молекул), однако нужно учитывать и ряд ограничений:

- видоспецифичность иммунной системы человека и мыши, макроглия существенно различается по профилю экспрессии генов и ответу на стимулы;
- упрощение патологии: нейродегенеративные болезни у человека — многофакторные, и одна мутация не может воспроизводить всего спектра патологического состояния;
- проблема «суперпатологии»: чрезмерная экспрессия гена может приводить к артефактам, не релевантным для человека;

— во многих моделях сложно определить, является ли воспаление триггером или следствием нейродегенерации;

— отсутствие старения как ключевого фактора риска: большинство исследований проводят на молодых животных, тогда как у человека нейровоспаление (НВ) прогрессирует с возрастом.

В этой статье (часть 2) мы обсудим основные генетические модели НВ и опишем их особенности.

Трансгенные модели, воспроизводящие ключевые патологии

Модели, направленные на экспрессию мутантных форм генов предшественника амилоида (APP) и пресенилинов (PS). Воспроизводят амилоидоз, активацию микроглии (фенотип «болезни-ассоциированной микроглии» — DAM) и астроглиоз.

Мыши PDAPP — одна из первых трансгенных моделей болезни Альцгеймера (БА), характеризуется гиперэкспрессией человеческого амилоидного предшественника APP (amyloid precursor protein) с мутацией V717F под контролем промотора PDGF- β . В результате наблюдается 18-кратное увеличение уровня РНК гена APP и 10-кратное увеличение концентрации белка APP, что в свою очередь приводит к накоплению А β . Особенностью данной модели является многократное увеличение концентрации А β 42 — формы β -амилоида, более склонной к агрегации в области коры и гиппокампа, с последующей активацией астроцитов и микроглии, что, в свою очередь, вызывает НВ и нейродегенерацию [1].

APP/PS1 мыши экспрессируют химерный человеческий/мышинный APP с мутациями семейной формы БА. Эти мутации способствуют быстрому и устойчивому накоплению А β , что приводит к продолжительной нейровоспалительной реакции и синаптической дисфункции в областях отложения сенильных бляшек и амилоидных агломератов [2].

5xFAD — линия трансгенных мышей, полученная путём введения двух генов человека с пятью мутациями. Модельные животные сверхэкспрессируют мутантный APP человека (A4) 695 со шведской (K670N, M671L), флоридской (I716V) и лондонской (V717I) мутациями семейной болезни Альцгеймера, и PS1 человека, содержащий две мутации FAD — M146L и L286V. Экспрессия обоих трансгенов регулируется нейронспецифическими элементами мышинового промотора *thyl* [3]. У мышей 5xFAD наблюдается повышенная экспрессия APP, коррелирующая с ускоренным отложением амилоидных фрагментов А β 1-40 и А β 1-42 в головном мозге и спинномозговой жидкости, которая быстро увеличивается с возрастом. Гистологический анализ коры головного мозга и гиппокампа выявил значительное количество бляшек и образование нейрофибрилярных клубков, сопровождающееся сильным НВ. Эти патологические

признаки также значительно усиливаются с возрастом. Примерно на третьем месяце жизни одновременно с образованием бляшек начинает развиваться астроглиоз и микроглиоз. У 5xFAD мышей снижены уровни белка синаптического маркера, повышены уровни p25, наблюдаются нейродегенеративные и когнитивные нарушения [4].

APP23. Животные этой модели экспрессируют человеческий APP 751 со шведской двойной мутацией (K670N/M671L) под влиянием нейронспецифического мышинового промотора *thyl*, в результате экспрессия человеческого APP увеличивается в семь раз по сравнению с эндогенным содержанием APP у мышей дикого типа. Мыши APP23 характеризуются образованием в гиппокампе и неокортексе более устойчивых амилоидных бляшек, продукция которых экспоненциально растёт по мере старения. Данные отложения сопровождаются НВ, синаптической дисфункцией, утратой нейронов и гиперфосфорилированием тау-белка [5].

Tg2576 — ещё одна модель, гиперэкспрессирующая человеческий APP с двойной шведской мутацией, регулируемая промотором гена прионного белка хомяка. Эта мутация увеличивает продукцию β -амилоида обеих форм — А β 42 и А β 40. Tg2576 мыши демонстрируют относительно медленный темп образования амилоидных бляшек, сопровождающийся дефицитом антиоксидантов в неокортексе — глутатионпероксидазы 1 (GPX1), супероксиддисмутазы -1 и -2, а также наблюдаются глиоз, астроцитоз, нарушение обмена глюкозы и нейродегенеративные нарушения [6].

3xTg-AD представляет собой одну из наиболее биологически значимых моделей животных, описанных на сегодняшний день, поскольку она воспроизводит все гистопатологические и поведенческие признаки БА. Мыши 3xTg-AD содержат три генетических локуса, связанных с БА: человеческий PS1 M146V, человеческий APPSWE K670M/N671L и человеческий тау-белок P301L. У этих мышей наблюдаются патологии как в виде бляшек, так и в виде клубочков. Отложение А β прогрессирует, и в некоторых областях мозга уже в возрасте 3–4 месяцев обнаруживается внутриклеточная иммунореактивность. Внеклеточные отложения А β появляются в возрасте 6 месяцев в лобной коре головного мозга и становятся более обширными к 12 месяцам. Изменения с тау-белком происходят поздно; к 12–15-месячному возрасту в гиппокампе обнаруживаются скопления конформационно изменённого и гиперфосфорилированного тау-белка. У этих мышей наблюдается дисфункция синаптической пластичности, включая дефицит долговременной потенциации (LTP), который возникает до отложения внеклеточного А β , и когнитивные нарушения проявляются примерно в возрасте 3–4 месяцев [7].

Модели с экспрессией мутантных форм тау-белка (МАРТ-трансгенные мыши) и белка клеточного некроптоза MLKL (Mixed-lineage kinase domain-like)

P301S — это генетическая модель мышей с мутацией *P301S* в гене тау-белка (МАРТ), экспрессирующая 383 изоформу человеческого тау-белка под влиянием мышинового промотора *thy1*. Для нее характерно накопление агрегатов тау-белка, нейрофибриллярных клубков, атрофия мозга, когнитивные нарушения и дисфункция двигательной системы. Уже на третьем месяце жизни у мышей наблюдается потеря синапсов в гиппокампе вследствие патологической активации микроглии и НВ [8, 9].

rTg4510 мыши экспрессируют человеческий тау-белок, содержащий мутацию *P301L*, которая была связана с лобно-височной деменцией, и они имитируют признаки человеческой тауопатии, включая гиперфосфорилирование тау-белка, потерю нейронов и ухудшение памяти. Эта модель демонстрирует устойчивую агрегацию тау-белка и нейродегенерацию, однако несколько факторов, помимо сверхэкспрессии *hTau*, усложняют интерпретацию результатов. Следует учитывать возможность побочных эффектов, возникающих в результате введения трансгена в локус *Fgf14*. Нарушение работы этого гена, критичного для возбудимости нейронов, может независимо способствовать некоторым наблюдаемым поведенческим нарушениям, особенно тем, которые связаны с координацией движений и исследовательским поведением [10].

PS19 — трансгенные мыши *PS19* сверхэкспрессируют человеческую изоформу тау-белка, T34 и 4 домен связывания с микротрубочками (1N4R) тау-белка с мутацией *P301S* под регуляторным контролем мышинового прионного промотора. Мыши *PS19* являются популярной моделью для изучения патологии, агрегатов тау-белка, а также других симптомов, связанных с БА, таких как возрастные когнитивные нарушения. Нейродегенеративное заболевание у мышей *PS19* обусловлено *p16INK4a*-экспрессирующими эндотелиальными клетками и микроглией [11].

Tg-Mkl1^{-/-} образованы путём скрещивания мышей с нокаутом по белку клеточного некроптоза MLKL и трансгенных мышей с мутацией SNCA A53T. Эта новая модель точно имитирует прогрессирующие признаки болезни Паркинсона. Эксперименты *in vitro* показали, что ингибирование MLKL снижает гибель клеток, вызванную 6-гидроксидофамином и TNF- α или токсичными предварительно сформированными фибриллами α -Syn (PFF). Более того, снижение уровня MLKL приводило к улучшению двигательных симптомов, уменьшению НВ и снижению экспрессии фосфорилированного α -Syn в областях чёрной субстанции (SN), коры головного мозга и полосатого тела трансгенных мышей A53T [12].

Модели, нацеленные на иммунные клетки ЦНС

CX3CR1-GFP/+ (и аналоги) — генетическая модель, которая используется для изучения роли рецептора хемокина CX3CR1 в НВ. Модель используется как инструмент для визуализации активности моноцитов в мозге и иллюстрирует потенциал многофункционального флуоресцентного метода на основе *Cx3cr1* (*gfp/+*) для анализа функции моноцитов *in vivo* [13].

hM3Dq/hM4Di (DREADD) в клетках микроглии позволяет хемогенетически активировать или подавлять специфические популяции иммунных клеток и изучать последствия для нейронов и поведения. DREADD-технология основана на создании молекул, активирующих клеточную сигнализацию мускариновых рецепторов. Модифицированная форма мускаринового рецептора человека M3 — *hM3Dq* (DREADD, связанный с Gq) используется для усиления нейрональной активности, в то время как *hM4Di* (DREADD, связанный с Gi/o) используется для подавления нейрональной активности [14].

TREM2-ko — генетическая модель НВ, в которой нокаутирован ген *TREM2*. *TREM2* — трансмембранный белок, который экспрессируется исключительно в микроглии головного мозга. Редкие варианты мутаций R47H, R62H и H157Y в гене *TREM2* повышают риск позднего начала БА. Модель мышей с нокаутом *TREM2* R47H используется для изучения демиелинизации. Модель *TREM2* H157Y — для изучения развития амилоидоза [15].

Модели системного воспаления, влияющего на мозг

Трансгенные животные с провоспалительным фенотипом (IL-1 β , p25, NGF)

IL-1 β XAT — трансгенные мыши, гиперэкспрессирующие человеческий IL-1 β . Характерным проявлением НВ является повышенная продукция IL-1 β , что приводит к развитию микроглиоза и астроглиоза с хроническим повышением уровня провоспалительных цитокинов. Отличительной особенностью этой модели является отсутствие нейродегенеративных изменений в мозге, не изменяется синтез предшественника β -амилоида, несмотря на наличие когнитивных нарушений. Данная модель может служить для воспроизведения НВ без нейродегенеративных изменений [16].

Трансгенная модель с гиперпродукцией субъединицы p25 циклинзависимой киназы 5 (CDK5). В норме в клетках головного мозга экспрессируется субъединица p35, которая, образуя комплекс с CDK5, участвует в кортикогенезе, регуляции метаболизма синаптических везикул, высвобождении нейротрансмиттеров и передаче сигналов. При патологии активируется расщепление субъединицы p35 до p25 за счёт воздействия кальций-зависимой киназы, что приводит к дисрегуляции CDK5 и развитию нейротоксических эффектов. У мышей с гиперпродукцией p25 раз-

вивается НВ, гиперфосфорилирование тау-белка, когнитивный дефицит и накопление амилоида. В исследованиях на модели показано, что генетический нокдаун CDK5 может предотвращать образование нерастворимого тау-белка в гиппокампе и ухудшение пространственной памяти у мышей с гиперпродукцией p25 [17].

Модели с дефицитом NGF (нокауты NGFR100W) — в основе данной модели лежит создание трансгенных животных, с мутацией в гене фактора роста нервов (NGF). У таких животных наблюдается развитие нейродегенеративных процессов, которые характеризуются дефицитом зрительного распознавания и пространственной памяти, дегенерацией нейронов, холинергическим дефицитом, гиперфосфорилированием тау-белка и появлением бляшек β -амилоида. На биохимическом уровне также наблюдается экспрессия ряда провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , TNF- α и IFN- γ -индуцированная АТФаза, за счёт развития аутоиммунной реакции [18].

Заключение / Conclusion

Современные генетические модели — это мощный, но ещё несовершенный инструмент для исследования нейробиологии и фармакологической коррекции НВ. Экспертный анализ требует чёткого понимания, какой конкретный аспект НВ и на какой стадии изучается, учёта видовых ограничений и артефактов модели. Поэтому для отражения более полной картины многофакторного процесса нейровоспаления необходимо сочетание генетических подходов с другими методами. Перспективным направлением в моделировании НВ является комбинация генетических и химических триггеров, например, индукция нейропатологии системным воздействием токсинов на организм животных, подвергшихся генетической коррекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

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

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Funding

This work was conducted under the government contract of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project FGFG-2025).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Фирстова Юлия Юрьевна — к. б. н., с. н. с. лаборатории молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: firstova_yuyu@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4395-3437>

РИНЦ SPIN-код: 8608-6670

Yulia Yu. Firstova — PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Pharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: firstova_yuyu@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4395-3437>

RSCI SPIN code: 8608-6670

Абдуллина Алия Анвяровна — к. б. н., с. н. с. лаборатории молекулярной фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: abdullina_aa@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7499-0885>

РИНЦ SPIN-код: 9781-1554

Aliya A. Abdullina — PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Pharmacology, Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: abdullina_aa@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7499-0885>

RSCI SPIN code: 9781-1554

Васильева Екатерина Валерьевна — к. б. н.,
в. н. с. лаборатории молекулярной фармакологии
ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических техно-
логий», Москва, Российская Федерация
e-mail: vasileva_ev@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9178-2823>
РИНЦ SPIN-код: 1054-4872

Зайнуллина Лиана Фанзилевна — к. б. н.,
в. н. с., заведующий лабораторией молекулярной
фармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и
перспективных биомедицинских и фармацевти-
ческих технологий», Москва, Российская Феде-
рация
e-mail: zainullina_lf@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1019-9677>
РИНЦ SPIN-код: 6599-4243

Ekaterina V. Vasileva — PhD, Cand. Sci. (Biology),
Leading Researcher at the Laboratory of Molecular
Pharmacology, Federal research center for innovator
and emerging biomedical and pharmaceutical tech-
nologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: vasileva_ev@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9178-2823>
RSCI SPIN code: 1054-4872

Liana F. Zainullina — PhD, Cand. Sci. (Biology),
Leading Researcher, Head of the Laboratory of Mo-
lecular Pharmacology, Federal research center for in-
novator and emerging biomedical and pharmaceuti-
cal technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: zainullina_lf@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1019-9677>
RSCI SPIN code: 6599-4243

Список литературы / References

1. Elder GA, Gama Sosa MA, De Gasperi R. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med.* 2010 Jan-Feb;77(1):69-81. doi: 10.1002/msj.20159.
2. Savonenko A, Xu GM, Melnikova T, et al. Episodic-like memory deficits in the APPswe/PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease: relationships to beta-amyloid deposition and neurotransmitter abnormalities. *Neurobiol Dis.* 2005 Apr;18(3):602-17. doi: 10.1016/j.nbd.2004.10.022.
3. Oblak AL, Lin PB, Kotredes KP, et al. Comprehensive Evaluation of the 5XFAD Mouse Model for Preclinical Testing Applications: A MODEL-AD Study. *Front Aging Neurosci.* 2021 Jul 23;13:713726. doi: 10.3389/fnagi.2021.713726.
4. Eimer WA, Vassar R. Neuron loss in the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease correlates with intraneuronal A β 42 accumulation and Caspase-3 activation. *Mol Neurodegener.* 2013 Jan 14;8:2. doi: 10.1186/1750-1326-8-2.
5. Van Dam D, Vloeberghs E, Abramowski D, et al. APP23 mice as a model of Alzheimer's disease: an example of a transgenic approach to modeling a CNS disorder. *CNS Spectr.* 2005 Mar;10(3):207-22. doi: 10.1017/s1092852900010051.
6. Kawarabayashi T, Younkin LH, Saido TC, et al. Age-dependent changes in brain, CSF, and plasma amyloid (beta) protein in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2001 Jan 15;21(2):372-81. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-02-00372.2001.
7. Wei W, Wang Y, Liu Y, et al. Prenatal to early postnatal neurotrophic treatment prevents Alzheimer-like behavior and pathology in mice. *Alzheimers Res Ther.* 2020 Aug 27;12(1):102. doi: 10.1186/s13195-020-00666-7.
8. Allen B, Ingram E, Takao M, et al. Abundant tau filaments and nonapoptotic neurodegeneration in transgenic mice expressing human P301S tau protein. *J Neurosci.* 2002 Nov 1;22(21):9340-51. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-21-09340.2002.
9. Yoshiyama Y, Higuchi M, Zhang B, et al. Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. *Neuron.* 2007 Feb 1;53(3):337-51. doi: 10.1016/j.neuron.2007.01.010.
10. Liu Y, Sobue A, Sahara N, et al. Abnormal behaviors and glial responses in an animal model of tau pathology. *Mol Brain.* 2025 Nov 6;18(1):83. doi: 10.1186/s13041-025-01252-4.
11. Graves SI, Meyer CF, Jeganathan KB, Baker DJ. p16-expressing microglia and endothelial cells promote tauopathy and neurovascular abnormalities in PS19 mice. *Neuron.* 2025 Jul 23;113(14):2251-2264.e4. doi: 10.1016/j.neuron.2025.04.020.
12. Geng L, Gao W, Saiyin H, et al. MLKL deficiency alleviates neuroinflammation and motor deficits in the α -synuclein transgenic mouse model of Parkinson's disease. *Mol Neurodegener.* 2023 Dec 1;18(1):94. doi: 10.1186/s13024-023-00686-5.
13. Evrard M, Chong SZ, Devi S, et al. Visualization of bone marrow monocyte mobilization using Cx3cr1gfp/+Flt3L-/- reporter mouse by multiphoton intravital microscopy. *J Leukoc Biol.* 2015 Mar;97(3):611-9. doi: 10.1189/jlb.ITA0514-274R.
14. Zhang S, Gumpfer RH, Huang XP, et al. Molecular basis for selective activation of DREADD-based chemogenetics. *Nature.* 2022 Dec;612(7939):354-362. doi: 10.1038/s41586-022-05489-0.
15. Jain N, Holtzman DM. Insights from new in vivo models of TREM2 variants. *Mol Neurodegener.* 2023 Apr 5;18(1):21. doi: 10.1186/s13024-023-00609-4.
16. Shafteel SS, Kyrkanides S, Olschowka JA, et al. Sustained hippocampal IL-1 beta overexpression mediates chronic neuroinflammation and ameliorates Alzheimer plaque pathology. *J Clin Invest.* 2007 Jun;117(6):1595-604. doi: 10.1172/JCI31450.
17. Pao PC, Seo J, Lee A et al. A Cdk5-derived peptide inhibits Cdk5/p25 activity and improves neurodegenerative phenotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023 Apr 18;120(16):e2217864120. doi: 10.1073/pnas.2217864120.
18. Yang W, Sung K, Zhou F, et al. Targeted Mutation (R100W) of the Gene Encoding NGF Leads to Deficits in the Peripheral Sensory Nervous System. *Front Aging Neurosci.* 2018 Nov 13;10:373. doi: 10.3389/fnagi.2018.00373.



Изучение нейропротекторного действие дипептидных миметиков NT-3 соединений ГТС-301 и ГТС-302 на экспериментальной модели ишемического инсульта

Никифоров Д. М., Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Инсульт является одной из основных причин смертности и инвалидизации в мире, в связи с чем актуальна разработка новых средств его фармакотерапии. Белки семейства нейротрофинов (NGF, BDNF, NT-3, NT-4) являются эндогенными нейропротекторами, а также способствуют нейрорегенерации. Проблемы клинического применения нейротрофинов (низкая биодоступность, риск развития побочных эффектов) могут быть преодолены с помощью создания их фармакологически пригодных низкомолекулярных миметиков. В ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» были сконструированы и синтезированы на основе β -изгиба 4-й петли NT-3 его димерные дипептидные миметики соединения ГТС-301 (гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-аспарагинил-L-аспарагина)) и ГТС-302 (гексаметилендиамид бис-(N- γ -оксибутирил-L-глутамил-L-аспарагина)).

Целью настоящего исследования было выявление возможной нейропротекторной активности у ГТС-301 и ГТС-302 на модели ишемического инсульта на крысах, индуцированного окклюзией средней мозговой артерии (ОСМА). Дипептиды вводили внутривентриально в дозе 1 мг/кг в течение 7 дней, первое введение было через 4 ч после моделирования ОСМА. На 3-и и 6-е сутки оценивали неврологический статус животных в тесте стимулирования конечностей, на 7-е сутки регистрировали объём инфаркта мозга с помощью морфометрии срезов, окрашенных хлоридом 2,3,5-трифенилтетразолия.

Результаты. Было установлено, что ГТС-302 снижает объём инфаркта мозга на 39 % по сравнению с нелечеными животными и статистически значимо улучшает неврологический статус на 3-и сутки после ОСМА. Соединение ГТС-301 было не активно. Различия в активности изученных соединений на модели ОСМА могут быть связаны с тем, что, как было ранее установлено *in vitro*, ГТС-302 активирует, подобно полноразмерному NT-3, все основные пути трансдукции сигнала нейротрофиновых Trk рецепторов — PI3K/Akt, MAPK/ERK и PLC- γ 1, а ГТС-301 — только MAPK/ERK и PLC- γ 1. Полученные в настоящем исследовании данные, а также результаты ранее проведённых нами исследований нейропротекторной активности дипептидных миметиков NGF и BDNF в тех же условиях свидетельствуют о важности активации PI3K/Akt для проявления нейропротекторной активности дипептидных миметиков нейротрофинов на модели ОСМА.

Ключевые слова: нейротрофины; NT-3; димерные дипептидные миметики; ишемический инсульт; нейропротекция

Для цитирования:

Никифоров Д. М., Поварнина П. Ю., Гудашева Т. А. Изучение нейропротекторного действие дипептидных миметиков NT-3 соединений ГТС-301 и ГТС-302 на экспериментальной модели ишемического инсульта. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(1):12–19. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-12-19>. EDN: LPQHXJ

Поступила: 16.12.2025. **В доработанном виде:** 27.01.2026. **Принята к печати:** 15.02.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

Study of the neuroprotective effect of NT-3 dipeptide mimetics GTS-301 and GTS-302 on an experimental model of ischemic stroke

Dmitrii M. Nikiforov, Polina Yu. Povarnina, Tatiana A. Gudasheva

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Stroke is a leading cause of mortality and disability worldwide, so the development of new agents for its pharmacotherapy remains highly relevant. The proteins of the neurotrophin family (NGF, BDNF, NT-3, NT-4) act as endogenous neuroprotectors and promote neuroregeneration. Issues related to the clinical application of neurotrophins (low bioavailability, risk of side effects) may be overcome by creating pharmacologically suitable low-molecular-weight mimetics. In the Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, two dimeric dipeptide mimetics of NT-3 compounds GTS-301 (bis-(N-monosuccinyl-L-asparaginyl-L-asparagine) hexamethylenediamide) and GTS-302 (bis-(N- γ -hydroxybutyryl-L-glutamyl-L-asparagine) hexamethylenediamide) were designed and synthesized based on the β -turn of the 4th loop of NT-3.

The objective of the present study was to identify the potential neuroprotective activity of GTS-301 and GTS-302 using a rat model of ischemic stroke induced by middle cerebral artery occlusion (MCAO). The dipeptides were administered intraperitoneally at a dose of 1 mg/kg for 7 days, with the first injection occurring 4 hours after MCAO modeling. Neurological status was measured on days 3 and 6 using a limb-placing test, and brain infarct volume was recorded on day 7 via morphometry of 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride stained sections.

It was established that GTS-302 reduces brain infarct volume by 39 % compared to untreated animals and statistically significantly improves neurological status on day 3 after MCAO. Compound GTS-301 was inactive. The differences in the activity of the studied compounds in the MCAO model may be attributed to the fact that, as previously determined *in vitro*, GTS-302, similarly to full-length NT-3, activates all major signal transduction pathways of neurotrophin Trk receptors (PI3K/Akt, MAPK/ERK, and PLC- γ 1), whereas GTS-301 activates only MAPK/ERK and PLC- γ 1.

The data obtained in this study, along with results from our previous investigations of the neuroprotective activity of NGF and BDNF dipeptide mimetics under the same conditions, indicate the importance of PI3K/Akt pathway activation for the manifestation of neuroprotective activity by neurotrophin dipeptide mimetics in the MCAO model.

Keywords: neurotrophins; NT-3; dimeric dipeptide mimetics; ischemic stroke; neuroprotection

For citations:

Nikiforov DM, Povarnina PYu, Gudasheva TA. Study of the neuroprotective effect of NT-3 dipeptide mimetics GTS-301 and GTS-302 on an experimental model of ischemic stroke. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):12–19. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-12-19>. EDN: LPQHJ

Received: 16.12.2025. **Revision received:** 27.01.2026. **Accepted:** 15.02.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

Инсульт является второй по распространённости среди неинфекционных заболеваний причиной смертности и одной из основных причин инвалидизации в мире. В 2021 году было зарегистрировано около 12 миллионов инсультов, больше половины из которых привели к смерти [1]. Такая неутешительная статистика демонстрирует актуальность разработки новых средств фармакотерапии инсульта. В этой связи большое внимание привлекают эндогенные белки семейства нейротрофинов (NGF, BDNF, NT-3, NT-4), обладающие нейропротекторными и нейрогенеративными свойствами [2, 3].

Физиологические эффекты нейротрофинов в основном опосредованы специфическими тирозинкиназными Trk рецепторами — TrkA, TrkB и TrkC [4]. Разные популяции нейронов экспрессируют все или только отдельные типы Trk рецепторов, при этом большинство нейронов экспрессирует хотя бы один тип этих рецепторов [5, 6]. В отличие от других нейротрофинов, NT-3 взаимодействует не только со своими специфическими TrkC рецепторами, но также с TrkA и TrkB [7], что свидетельствует о возможности нейропротекции в отношении большинства популяций нейронов.

Нейропротекторные эффекты NT-3 были выявлены на *in vivo* модели ишемического инсульта, индуцированного окклюзией средней мозговой артерии (ОСМА). В работе [8] было показано, что внутримозговое введение крысам вирусного вектора, несущего ген NT-3, за 3 дня до моделирования ОСМА приводило к снижению объёма инфаркта мозга на 40 % и к улучшению неврологического статуса с 1-го по 28-й день после операции. Нанесение NT-3 (10 мкг в физиологическом растворе) на поверхность повреждённого полушария мозга крыс во время моделирования ОСМА способствовало снижению объёма ишемического повреждения на 60 % по сравнению с нелечеными животными, а также значительно снижало некроз и апоптоз в ишемизированной области [9]. У NT-3 были выявлены также нейрогенеративные эффекты на модели ишемического повреждения сенсомоторной коры крыс, представляющей переднюю лапу [10]. Было установлено, что введение NT-3 в составе вирусного вектора в мышцы повреждённой лапы через 24 ч после моделирования ишемии способствовало прорастанию аксонов кортикоспинальных нейронов из коры неповреждённого полушария в спинной мозг, что сопровождалось восстановлением чувствительно-

сти и двигательных функций повреждённой передней лапы [10]. В исследованиях *in vitro* было показано, что ингибирование экспрессии NT-3 в культуре крысиных кортикальных нейронов в условиях кислородного-глюкозного голодания усиливает их апоптоз [11]. Эти данные также свидетельствуют о нейропротекторных свойствах NT-3 при церебральной ишемии.

Поскольку клиническое применение нейротрофинов ограничено их низкой биодоступностью и риском развития серьёзных побочных эффектов [12, 13], рядом исследовательских групп разрабатываются их низкомолекулярные фармакологически пригодные миметики. В то время как некоторые низкомолекулярные миметики NGF и BDNF хорошо охарактеризованы и находятся на стадиях доклинических и клинических исследований как средства лечения неврологических заболеваний [14], в доступной литературе на настоящий момент нет данных об *in vivo* эффектах миметиков NT-3.

В лаборатории пептидных биорегуляторов ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» были сконструированы и синтезированы на основе β -изгиба 4-й петли NT-3 его димерные дипептидные миметики соединения ГТС-301 (гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-аспарагинил-L-аспарагина)) и ГТС-302 (гексаметилендиамид бис-(N- γ -оксибутирил-L-глутамил-L-аспарагина)). В экспериментах *in vitro* с помощью Вестерн-блот анализа на мышинных гиппокампальных клетках линии NT-22 было установлено, что оба соединения активируют TrkC и TrkB рецепторы [15, 16]. При этом ГТС-302, подобно полноразмерному NT-3, активирует все их основные пути трансдукции сигнала — PI3K/Akt, MAPK/ERK и PLC- γ 1, а ГТС-301 — только MAPK/ERK и PLC- γ 1 [17]. Оба дипептида в микро-наномолярных концентрациях защищали клетки NT-22 от гибели в условиях окислительного стресса и глутаматной токсичности [15, 16].

Целью настоящего исследования было выявление возможной нейропротекторной активности у ГТС-301 и ГТС-302 на модели ишемического инсульта на крысах, индуцированного ОСМА.

Материалы и методы / Materials and Methods

Вещества. Соединения ГТС-301 (гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-аспарагинил-L-аспарагина)) и ГТС-302 (гексаметилендиамид бис-

(N-γ-оксибутирил-L-глутамил-L-аспарагина)) были получены в лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» как описано в работах [15, 16]. Хлоралгидрат и формалин - производства PanReac Applichem (США), хлорид 2,3,5-трифенилтетразолия (ТТХ) — производства HiMedia Laboratories (Индия), Tween-80 — производства ICN Biomedicals (США).

Животные. Исследование проведено на 33 крысах-самцах линии Wistar массой 230–260 г, полученных из Филиала «Андреевка» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к пище и воде и при естественной смене светового режима. Эксперименты с животными проводили в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств», межгосударственным стандартам серии «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» ГОСТ 33215-2014 и ГОСТ 33216-2014 (Приложение А к Европейской конвенции о защите Позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях (ETS N 123)). Проведение исследования одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (протокол № 2 от 30 января 2023 г.).

Моделирование ишемического инсульта. Ишемический инсульт моделировали с помощью внутрисосудистой транзиторной ОСМА [18]. Все хирургические манипуляции осуществлялись с помощью титановых микрохирургических инструментов. Животных вводили в наркоз с помощью 5 % раствора хлоралгидрата в физиологическом растворе (350 мг/кг, в/б). Производили срединный разрез в вентральной области шеи и выделяли с правой стороны сонный треугольник, образованный сверху двубрюшной мышцей, латерально — грудино-ключично-сосцевидной мышцей и медиально — грудино-подъязычной мышцей. Затем грудино-подъязычную и грудино-подъязычно-сосцевидную мышцы рассекали, для того чтобы открыть доступ к общей сонной артерии. Осторожно отделяли от сонной артерии блуждающий нерв и временно накладывали микрохирургическую сосудистую клипсу на 1,5 см ниже её бифуркации. Далее аккуратно выделяли из тканевых спаек внешнюю и внутреннюю сонные артерии. Внешнюю сонную артерию необратимо перекрывали при помощи хлопчатобумажной нити на расстоянии 0,5 см от бифуркации. Изолировали крылонёбную артерию от сопутствующих тканей и коагулировали её электрокаутером для предотвращения чрезмерного кровотечения. На внутреннюю сонную артерию временно накладывали викриловую

нить и неплотно затягивали, после чего перерезали внешнюю сонную артерию проксимальнее наложения хлопчатобумажной нити. Через образовавшуюся после разреза культю проводили монофиламент, представлявший собой нейлоновую нить диаметром 0,25 мм, которая на 2/3 длины была покрыта силиконом. Ослабляли узел викриловой нити на внутренней сонной артерии и продвигали монофиламент по сосуду на расстояние 19–21 мм от бифуркации до перекрытия средней мозговой артерии, после чего фиксировали его микрососудистой клипсой. Время перекрытия средней мозговой артерии составляло 60 мин, по истечению которых монофиламент аккуратно медленно извлекали из сосуда, разрез внешней сонной артерии закрывали путём коагуляции электрокаутером до полной герметичности. Внутреннюю сонную артерию освобождали от викриловой нити, а ствол общей сонной артерии от микрососудистого зажима, что приводило к полной реперфузии.

Ложнооперированные животные подвергались тем же хирургическим манипуляциям, за исключением перерезания внешней сонной артерии и введения монофиламента. Срединный разрез шеи зашивали хлопчатобумажной нитью и обрабатывали стрептоцидом. Температуру тела животных во время операции и до выхода из наркоза поддерживали на уровне 37 °С при помощи согревающего коврика.

Крыс случайным образом разделили на 4 группы — ложная операция (ЛО, $n = 8$), окклюзия средней мозговой артерии (ОСМА, $n = 8$), ОСМА+ГТС-301 ($n = 8$) и ОСМА+ГТС-302 ($n = 9$). Дипептид ГТС-302 растворяли в воде для инъекций; ГТС-301 ввиду его плохой растворимости в воде суспензировали в 1 % растворе Tween-80 в воде для инъекций. Доза ГТС-302 (1 мг/кг, внутривенно (в/в)) была выбрана на основании ранее проведённых исследований его фармакологической активности [12], ГТС-302 вводили в той же дозе (1 мг/кг, в/б). Дипептиды вводили в/б 1 раз в день в течение 7 суток, первое введение было через 4 ч после моделирования инсульта. Крысы из групп л.о. и ОСМА получали в том же режиме воду для инъекций. Объём введения составлял 2 мл на 1 кг массы тела крыс. На 3-и и 6-е сутки после операции регистрировали неврологический статус. На 7-е сутки определяли объём инфаркта мозга. Дизайн исследования приведен на рисунке 1.

Регистрация неврологического дефицита. Неврологический дефицит оценивали в модифицированном тесте стимулирования конечностей [19], который изначально был описан *De Ryck M, et al.* [20]. Данный тест заключается в оценке ответа задних и передних конечностей на тактильную и проприоцептивную стимуляцию и состоит из 7 различных испытаний для левой и правой стороны тела. Испытания оценивались следующим образом: крыса выполнила испытание полностью и без задержки — 2 балла; крыса выполнила испытание не полностью или с задержкой не больше

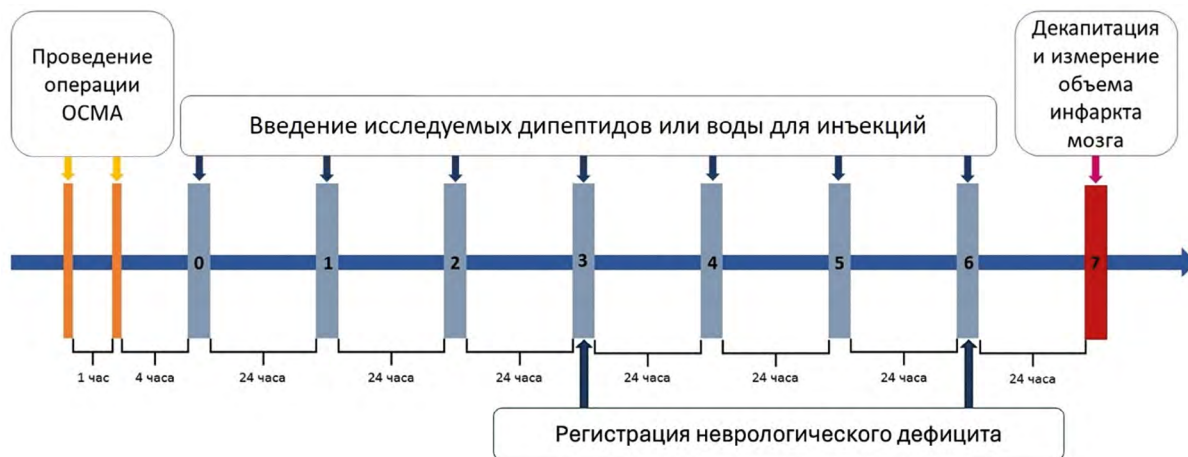


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

Примечание: ОСМА — окклюзия средней мозговой артерии.

Note: ОСМА — occlusion of the middle cerebral artery.

2 с — 1 балл; крыса не выполнила испытание — 0 баллов. Для каждого животного подсчитывалась сумма баллов для левой и правой стороны тела. Максимальное количество баллов для каждой стороны тела — 14, что соответствует отсутствию неврологических нарушений.

Определение объёма инфаркта мозга. Объём ишемического повреждения оценивали с помощью морфометрии срезов мозга, окрашенных хлоридом 2,3,5-трифенилтетразолия (ТТХ) [21]. Животных вводили в глубокий наркоз 5 % раствором хлоралгидрата (350 мг/кг, в/б), после чего декапитировали. Головной мозг извлекали и помещали, чтобы отмыть от крови, на 1 мин в ёмкость с физиологическим раствором. Затем мозг замораживали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 12 мин и с помощью специальной формы с пазами для точной резки и микротомных лезвий разрезали на 5 фронтальных срезов толщиной 1,2 мм. Срезы мозга помещали в чашку Петри с 2 % раствором ТТХ в фосфатно-солевом буфере и инкубировали в течение 15 мин при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, переворачивали и инкубировали в тех же условиях ещё 15 мин, после чего фиксировали в 10 % формалине в течение 30 мин. Затем срезы помещали на предметные стекла и сканировали с двух сторон с помощью планшетного сканера с разрешением 2400 dpi в режиме цветного изображения. С помощью свободно распространяемой программы «Image J» (National Institutes of Health, США) измеряли площадь инфаркта (неокрашенная область), а также площади ишемизированного и интактного полушарий.

Для исключения погрешностей измерения, связанных с отёком или атрофией ткани в ишемизированном полушарии, рассчитывали также относительный объём инфаркта по следующей формуле, позволяющей исключить возможное влияния отёка или атрофии ткани в ишемизированном полушарии [22]:

$$V = [(V_{in} \times (V_c / V_i)) / V_c] \times 100 \%,$$

где V_{in} — объём инфаркта мозга; V_i — объём ипсилатерального полушария; V_c — объём контралатерального полушария.

Статистический анализ данных проводили с помощью компьютерной программы GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, США). В связи с небольшим объёмом выборок использовали непараметрическую статистику. Для сравнения групп использовали критерий Краскела—Уоллиса с последующим тестом Данна или U тест Манна—Уитни с поправкой Бенджамини-Хохберга. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

В первые сутки после операции погибло 3 животных из 8 в группе «ОСМА», 4 из 8 в группе «ОСМА+ГТС-301» и 1 из 9 в группе «ОСМА+ГТС-302», среди ложнооперированных животных гибели не было. Одна крыса из группы «ОСМА» была исключена из исследования в связи с неудачным моделированием инсульта (отсутствовал неврологический дефицит и инфаркт мозга).

В тесте стимулирования конечностей у ложнооперированных крыс не наблюдалось неврологического дефицита как с левой, так и с правой стороны тела — суммарное число баллов у всех животных было 14 для каждой из сторон тела на 3-и и 6-е сутки после операции. У крыс из группы «ОСМА», «ОСМА+ГТС-301» и «ОСМА+ГТС-302» суммарное число баллов для правой (ипсилатеральной повреждению) стороны тела также составляло 14 на 3-и и 6-е сутки после операции, однако у всех животных наблюдался неврологический дефицит для левой (контралатеральной повреждению) стороны тела. В группе «ОСМА» суммарное число баллов для левой стороны тела на 3-и

и 6-е сутки составляло в среднем (\pm стандартная ошибка среднего) $8 \pm 0,7$ ($p = 0,0008$ по сравнению с группой «ложная операция») и $9 \pm 0,8$ ($p = 0,0008$ по сравнению с группой «ложная операция») соответственно (рис. 2). Введение ГТС-302 приводило к статистически значимому улучшению неврологического статуса на 3-и сутки после операции: число баллов в группе «ОСМА+ГТС-302» составляло $10,2 \pm 0,4$ ($p = 0,018$ по сравнению с группой «ОСМА») (см. рис. 2). На 6-е сутки эффект ГТС-302 не достигал статистической значимости (число баллов $10,9 \pm 0,5$). У ГТС-301 не было выявлено статистически значимого эффекта на неврологический статус крыс.

У крыс из группы «ОСМА» на срезах мозга, окрашенных хлоридом 2,3,5-трифенилтетразолия, регистрировалась выраженная область инфаркта (неокрашенная зона), захватывающая кору и стриатум правого полушария (рис. 3), объём которой составлял в среднем $34,7 \pm 2,8$ % относительно интактного полушария. Введение ГТС-302 приводило к статистически значимому ($p = 0,0177$ по сравнению с группой «ОСМА») снижению объёма инфаркта мозга на 39 % (до $21,3 \pm 2,9$ %). Дипептид ГТС-301 не оказывал статистически значимого эффекта, объём инфаркта мозга в группе «ОСМА+ГТС-301» составлял $28,7 \pm 5,4$ % от интактного полушария мозга.

Таким образом, было установлено, что дипептидный миметик 4-й петли NT-3 ГТС-302 обладает нейропротекторной активностью на модели ОСМА у крыс, снижая объём инфаркта мозга на 39 % на 7-е

сутки после операции и улучшая неврологический статус крыс на 3-и сутки после операции. Согласно данным литературы [8] внутримозговое введение гена NT-3 в составе вирусного вектора до моделирования ОСМА способствует снижению инфаркта мозга на 36 % на 3-и сутки после операции и улучшению неврологического статуса с 1-х по как минимум 28-е сутки после операции. Сравнение эффектов ГТС-302 с полноразмерным нейротрофином показывает, что последний оказывает более выраженное корректирующее действие в отношении неврологических нарушений. Сходный по выраженности эффект ГТС-302 и NT-3 в отношении инфаркта мозга может быть связан с тем, что в случае NT-3 его оценивали в более ранние сроки после ОСМА.

Дипептид ГТС-301 оказался не активен в изученных условиях. Это может быть связано с тем, что в то время, как ГТС-302 активирует все основные пострецепторные пути Trk рецепторов — PI3K/Akt, MAPK/ERK и PLC- γ , ГТС-301 активирует только MAPK/ERK и PLC- γ [17]. Хорошо известно, что нейропротекторные эффекты нейротрофинов опосредованы главным образом PI3K/Akt — сигнальным каскадом [7]. MAPK/ERK каскад также может быть вовлечён в нейропротекцию, но может и способствовать усилению нейродегенеративных процессов в патологических условиях, включая ишемию [23, 24]. Ранее нами было показано, что в ряду дипептидных миметиков NGF и BDNF нейропротекторную активность в условиях ОСМА у крыс проявляли только соединения, активирующие

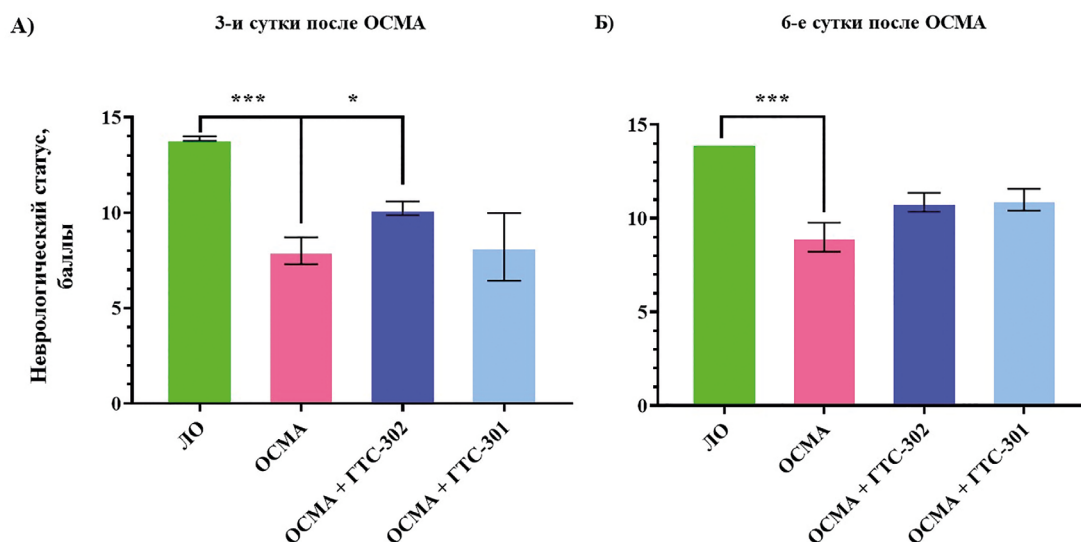


Рис. 2. Неврологический статус крыс в тесте стимулирования конечностей после ОСМА
Fig. 2. Neurological status score assessed by the limb-placing test in rats after MCAO

Примечания: Сумма баллов для левой (контралатеральной повреждению) стороне тела. А — на 3-й день после ОСМА; Б — на 6-й день после ОСМА. Данные представлены в виде средних значений и стандартных ошибок среднего. *** — $p < 0,001$ — по сравнению с группой ЛО; * — $p < 0,05$ — по сравнению с группой ОСМА (U тест Манна–Уитни с поправкой Бенджамини–Хохберга).

Notes: The total score for the left (contralateral to the injury) side of the body is shown. A — on day 3 after MCAO; B — on day 6 after MCAO. Data are presented as mean values and standard errors of the mean (SEM). *** — $p < 0.001$ vs. the sham-operated group; * — $p < 0.05$ vs. the MCAO (vehicle-treated) group (Mann–Whitney U test followed by Benjamini–Hochberg correction for multiple comparisons).

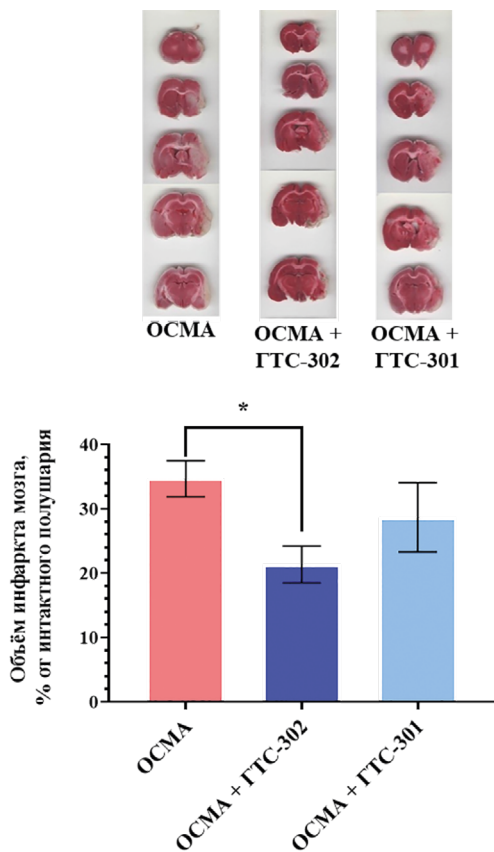


Рис. 3. Дипептид ГТС-302 (1 мг/кг, в/б, 7 дней) снижает объём инфаркта мозга на модели ишемического инсульта, индуцированного окклюзией средней мозговой артерии у крыс (ОСМА)

Fig. 3. GTS-302 dipeptide (1 mg/kg, i.p., 7 days) reduces cerebral infarct volume in a rat model of ischemic stroke induced by middle cerebral artery occlusion (MCAO)

Примечания: Объём инфаркта мозга рассчитывали относительно объёма интактного полушария с поправкой на возможный отёк или атрофию ткани в ишемизированном полушарии по следующей формуле: $V = [(V_{in} \times (V_c / V_i)) / V_c] \times 100\%$, где V_{in} — объём инфаркта мозга; V_i — объём ишемизированного полушария; V_c — объём интактного полушария. Данные представлены в виде средних значений и стандартных ошибок средних значений. * — $p = 0,048$ по сравнению с группой «ОСМА» (критерий Краскела–Уоллиса с последующим тестом Данна).

Notes: Infarct volume was calculated relative to the volume of the intact hemisphere, adjusted for potential edema or tissue atrophy in the ischemic hemisphere using the following formula: $V = [(V_{in} \times (V_c / V_i)) / V_c] \times 100\%$, where V_{in} is the cerebral infarct volume; V_i is the volume of the ischemic hemisphere, and V_c is the volume of the intact hemisphere. Data are presented as mean values and standard errors of the mean. * — $p = 0,048$ vs. MCAO (vehicle-treated group) (Kruskal–Wallis test followed by Dunn's multiple comparison test).

PI3K/Akt, при этом наиболее активные соединения, миметики 4-х петель NGF и BDNF, снижали объём инфаркта мозга примерно на 60 % [25]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют в пользу необходимости активации PI3K/Akt и для проявления нейропротекторной активности миметиков NT-3 в условиях ОСМА.

Заключение / Conclusion

Дипептидный миметик 4-й петли NT-3 соединения ГТС-302, в спектре активации пострецепторного сигналинга которого присутствует PI3K/Akt каскад, проявляет нейропротекторную активность на модели ишемического инсульта, индуцированного ОСМА, у крыс. Дипептид ГТС-301, не активирующий PI3K/Akt каскад, не активен в тех же условиях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interest

The authors of this article have confirmed that they have no conflicts of interest to disclose.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FGFG-2025-0008).

Funding

This work was conducted under the government contract of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FGFG-2025-0008).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Никифоров Дмитрий Михалович — м. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: nikiforov_dm@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8901-3101>
SPIN-код: 7028-8335

Dmitrii M. Nikiforov — Junior Research Scientist Laboratory of Peptide Bioregulators of the Medicinal Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: nikiforov_dm@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8901-3101>
RSCI SPIN code: 7028-8335

Поварнина Полина Юрьевна — к. б. н., в. н. с. лаборатории пептидных биорегуляторов отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: povarnina_pyu@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>
РИНЦ SPIN-код: 5498-6724

Polina Yu. Povarnina — PhD, Cand. Sci. (Biol.), Leading Research Scientist of the Laboratory of Peptide Bioregulators of the Medicinal Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
Corresponding autor
e-mail: povarnina_pyu@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-8915>
RSCI SPIN code: 5498-6724

Гудашева Татьяна Александровна — д. б. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: gudasheva@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5185-4474>
РИНЦ SPIN-код: 4970-0006

Tatiana A. Gudasheva — PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, RAS corresponding member, Head of medicinal chemistry department Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: gudasheva@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5185-4474>
RSCI SPIN code: 4970-0006

Список литературы / References

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *Int J Stroke*. 2025 Feb;20(2):132-144. doi: 10.1177/17474930241308142.
2. Houlton J, Abumaria N, Hinkley SFR, Clarkson AN. Therapeutic Potential of Neurotrophins for Repair After Brain Injury: A Helping Hand From Biomaterials. *Front Neurosci*. 2019 Aug 2;13:790. doi: 10.3389/fnins.2019.00790.
3. Sims SK, Wilken-Resman B, Smith CJ, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor Therapeutics for Brain Injury: The Current Translational Challenges in Preclinical and Clinical Research. *Neural Plast*. 2022 Mar 2;2022:3889300. doi: 10.1155/2022/3889300.
4. Bothwell M. NGF, BDNF, NT3, and NT4. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;220:3-15. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_1.

5. Wright DE, Snider WD. Neurotrophin receptor mRNA expression defines distinct populations of neurons in rat dorsal root ganglia. *J Comp Neurol*. 1995 Jan 16;351(3):329-38. doi: 10.1002/cne.903510302.
6. von Bartheld CS, Fritsch B. Comparative analysis of neurotrophin receptors and ligands in vertebrate neurons: tools for evolutionary stability or changes in neural circuits? *Brain Behav Evol*. 2006;68(3):157-72. doi: 10.1159/000094085.
7. Skaper SD. The biology of neurotrophins, signalling pathways, and functional peptide mimetics of neurotrophins and their receptors. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2008 Feb;7(1):46-62. doi: 10.2174/187152708783885174.
8. Zhang J, Shi Q, Yang P, et al. Neuroprotection of neurotrophin-3 against focal cerebral ischemia/reperfusion injury is regulated by hypoxia-responsive element in rats. *Neuroscience*. 2012 Oct 11;222:1-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.07.023
9. Zhang WR, Kitagawa H, Hayashi T, et al. Topical application of neurotrophin-3 attenuates ischemic brain injury after transient middle cerebral

artery occlusion in rats. *Brain Res.* 1999 Sep 18;842(1):211-4. doi: 10.1016/s0006-8993(99)01818-1.

10. Duricki DA, Hutson TH, Kathe C, et al. Delayed intramuscular human neurotrophin-3 improves recovery in adult and elderly rats after stroke. *Brain.* 2016 Jan;139(Pt 1):259-75. doi: 10.1093/brain/awv341.

11. Xiao QX, Chen JJ, Le Fang C, et al. Neurotrophins-3 plays a vital role in anti-apoptosis associated with NGF and BDNF regulation in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain injury. *Ibrain.* 2020;6(2):12-17. doi:10.1002/j.2769-2795.2020.tb00047.x

12. Rocco ML, Soligo M, Manni L, Aloe L. Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(10):1455-1465. doi: 10.2174/1570159X16666180412092859.

13. Kim S, Xu B, Merighi A. Brain-derived neurotrophic factor, nociception, and pain. *Biomolecules.* 2024 Apr 30;14(5):539. doi: 10.3390/biom14050539.

14. Gudasheva TA, Povarnina PY, Tarasiuk AV, Seredenin SB. Low-molecular mimetics of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: Design and pharmacological properties. *Med Res Rev.* 2021 Sep;41(5):2746-2774. doi: 10.1002/med.21721.

15. Гудашева Т.А., Сазонова Н.М., Тарасюк А.В., и др. Первый дипептидный миметик нейротрофина-3: дизайн и фармакологические свойства. *Доклады Академии наук.* 2022;505(1):303-309. [Gudasheva TA, Sazonova NM, Tarasyuk AV, et al. The first dipeptide mimetic of neurotrophin-3: design and pharmacological properties. *Doklady Akademii nauk.* 2022;505(1):303-309. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S2686738922040059.

16. Tarasiuk AV, Sazonova NM, Melnikova MV, et al. Design and synthesis of a novel dipeptide mimetic of the 4th loop of neurotrophin-3 and its pharmacological effects. *Mendeleev Commun.* 2023;33(6):786-789. doi: 10.1016/j.mencom.2023.10.016.

17. Колик Л.Г., Константинопольский М.А., Николаев С.В., и др. Низкомолекулярные миметики нейротрофина-3, отличающиеся паттерном активации пострецепторного сигналинга, по-разному ослабляют проявления синдрома отмены морфина у крыс. *Биохимия.*

2024;89(11):1882-1892. [Kolik LG, Konstantinopolsky MA, Nikolaev SV, et al. Low molecular weight neurotrophin-3 mimetics, distinct in the pattern of activation of postreceptor signaling, attenuate the manifestations of morphine withdrawal in rats in different ways. *Biochemistry (Moscow).* 2024;89(11):1882-1892. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0320972524110105. EDN: IKLOMW

18. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke.* 1989 Jan;20(1):84-91. doi: 10.1161/01.str.20.1.84.

19. Jolkkonen J, Puurunen K, Rantakömi S, et al. Behavioral effects of the alpha(2)-adrenoceptor antagonist, atipamezole, after focal cerebral ischemia in rats. *Eur J Pharmacol.* 2000 Jul 21;400(2-3):211-9. doi: 10.1016/s0014-2999(00)00409-x.

20. De Ryck M, Van Reempts J, Borgers M, et al. Photochemical stroke model: flunarizine prevents sensorimotor deficits after neocortical infarcts in rats. *Stroke.* 1989 Oct;20(10):1383-90. doi: 10.1161/01.str.20.10.1383.

21. Bederson JB, Pitts LH, Germano SM, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski HM. Evaluation of 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride as a stain for detection and quantification of experimental cerebral infarction in rats. *Stroke.* 1986 Nov-Dec;17(6):1304-8. doi: 10.1161/01.str.17.6.1304.

22. Ingberg E, Dock H, Theodorsson E, et al. Effect of laser Doppler flowmetry and occlusion time on outcome variability and mortality in rat middle cerebral artery occlusion: inconclusive results. *BMC Neurosci.* 2018 Apr 19;19(1):24. doi: 10.1186/s12868-018-0425-0.

23. Gugliandolo A, Silvestro S, Sindona C, et al. MiRNA: Involvement of the MAPK Pathway in Ischemic Stroke. A Promising Therapeutic Target. *Medicina (Kaunas).* 2021 Oct 1;57(10):1053. doi: 10.3390/medicina57101053.

24. Schanbacher C, Bieber M, Reinders Y, et al. ERK1/2 Activity Is Critical for the Outcome of Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 9;23(2):706. doi: 10.3390/ijms23020706.

25. Gudasheva T, Povarnina P, Dorofeev V. Dimeric dipeptide mimetics of neurotrophins as molecular tools and potential neuroprotective drugs. *Explor Drug Sci.* 2025;3:1008100. doi: 10.37349/eds.2025.1008100.



Влияние 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина гидрохлорида с противоопухолевой активностью на фазы клеточного цикла на модели Jurkat

Журиков Р. В.¹, Соколовская А. А.², Коваленко Л. П.¹, Колик Л. Г.¹

¹ ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

² ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» Москва, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Одним из этапов при изучении новых противоопухолевых средств является определение способности блокировать фазы клеточного цикла для позиционирования при химиотерапии. Гидрохлорид 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина (CHK-578) обладает противоопухолевой и антиметастатической активностью на моделях карциномы лёгкого Lewis и меланомы B16.

Цель. Оценка влияния CHK-578 в сравнении с доксорубицином (ДОКС) на фазы клеточного цикла клеток Jurkat.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на клетках линии Jurkat (клеточная линия лимфобластного лейкоза). После 24- и 48-часовой инкубации с ДОКС (10^{-5} М) или CHK-578 (10^{-4} М и 10^{-5} М) клетки окрашивали раствором йодистого пропидия с RNКазой А с последующим определением количества клеток с помощью проточной цитометрии.

Результаты. При культивировании в течение 48 ч клеток Jurkat с ДОКС или CHK-578 (10^{-4} М) выявлено увеличение доли клеток, находящихся в G1 фазе клеточного цикла, и уменьшение доли клеток в S фазе.

Выводы. На культуре клеток линии Jurkat установлено, что CHK-578, подобно ДОКС, действует на синтез ДНК в S фазе клеточного цикла. Полученные данные подтверждают возможность усиления противоопухолевого действия при совместном применении CHK-578 и ДОКС, ранее зарегистрированного в модельных опытах *in vivo*.

Ключевые слова: 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидин; клеточный цикл; доксорубицин; Jurkat

Для цитирования:

Журиков Р. В., Соколовская А. А., Коваленко Л. П., Колик Л. Г. Влияние 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина гидрохлорида с противоопухолевой активностью на фазы клеточного цикла на модели Jurkat. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(1):20–24. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-20-24>. EDN: QBBIQY

Поступила: 04.01.2026. **В доработанном виде:** 04.02.2026. **Принята к печати:** 12.03.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

Effect of 2-isobutyl-4,6-dimethyl-5-oxypyrimidine hydrochloride with antitumor activity on the cell cycle phases in the Jurkat model

Ruslan V. Zhurikov¹, Alisa A. Sokolovskaya², Larisa P. Kovalenko¹, Larisa G. Kolik¹

¹ Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

² Institute of General Pathology and Pathophysiology

Abstract

Introduction. Evaluating the ability of novel antitumor compounds to arrest specific phases of the cell cycle is a key step in their preclinical characterization for chemotherapeutic application. The synthesized compound 2-isobutyl-4,6-dimethyl-5-oxypyrimidine in salt (CHK-578) form, have demonstrated antitumor and antimetastatic efficacy in models of Lewis lung carcinoma and B16 melanoma.

Objective. To evaluate the effects of CHK-578 in comparison with doxorubicin (DOX) on the cell cycle phases of Jurkat cells.

Materials and Methods. Experiments were conducted on Jurkat cell line (a lymphoblastic leukemia cell line). After 24- and 48-hour incubation with DOX (10^{-5} M) or CHK-578 (10^{-4} M and 10^{-5} M), the cells were stained with a propidium iodide solution containing RNase A, followed by cell quantification using flow cytometry.

Results. Culturing Jurkat cells with DOX or CHK-578 (10^{-4} M) for 48 hours revealed an increase in the proportion of cells in the G₁ phase of the cell cycle and a decrease in the proportion of cells in the S phase.

Conclusions. Using the Jurkat cell line culture, it was established that CHK-578, similar to DOX, affects DNA synthesis in the S phase of the cell cycle. The obtained data confirm the possibility of enhancing the antitumor effect with the combined use of CHK-578 and DOX, which was previously observed *in vivo* model experiments.

Keywords: 2-isobutyl-4,6-dimethyl-5-oxypyrimidine; cell cycle; doxorubicin; Jurkat

For citations:

Zhurikov RV, Sokolovskaya AA, Kovalenko LP, Kolik LG. Effect of 2-isobutyl-4,6-dimethyl-5-oxypyrimidine hydrochloride with antitumor activity on the cell cycle phases in the Jurkat model. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):20–24. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-20-24>. EDN: QBBIQY

Received: 04.01.2026. **Revision received:** 04.02.2026. **Accepted:** 12.03.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в период с 2022 по 2045 г. число диагностированных онкологических заболеваний во всём мире вырастет на 55 % — примерно с 19,9 миллиона случаев рака в 2022 г. до 30,9 миллиона случаев в 2045 г. По мере роста заболеваемости смертность от злокачественных новообразований может возрасти до 16,6 миллиона человек к 2045 г. Очевидно, что важнейшим направлением современной фармакологии является повышение эффективности, снижение токсичности известных препаратов и разработка новых подходов к лечению рецидивирующих онкологических заболеваний за счёт поиска оригинальных соединений с противоопухолевой активностью.

Одной из характеристик механизма действия противоопухолевых средств считается их способность действовать на разные фазы клеточного цикла, основными из которых являются: фаза G1 занимает от 4 до 24 часов (ч), фаза S — фаза синтеза ДНК, которая продолжается 10–20 ч. Фаза G2 считается предмитотической, которая длится от 2 до 10 ч, следующей фазой клеточного цикла является митоз (M) — 0,5–1 ч, далее следует стадия покоя (G0). Специфичность повреждения ДНК к фазе клеточного цикла, по-видимому, является предиктором фазы остановки роста в клеточном цикле [1].

Для антрациклинового антибиотика доксорубина выявлено несколько механизмов цитотоксического действия, основными из которых являются интеркаляция ДНК, ингибирование топоизомеразы II, что приводит к разрыву двухцепочечной ДНК [2, 3], образование свободных радикалов и окислительный стресс, а также повреждение мембран [4]. Существует зависимость цитотоксического действия доксорубина от концентрации и продолжительности его применения, блокирование клеточного цикла опухолевых клеток достигает максимума в течение S фазы и митоза, при этом ингибирование регистрировали также при переходе G2/M [5, 6].

В ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» синтезирован гидрохлорид 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина (СНК-578) [7]. СНК-578 обладает противоопухолевой, противовоспалительной и антиметастатической активностью на моделях карциномы лёгкого Lewis (LLC) и меланомы B16, наиболее выраженной при совместном введении с доксорубицином [8, 9]. При совместном введении с гемцитабином СНК-578 препятствуют угнетению кроветворения и увеличивают продолжительность жизни у мышей с аденокарциномой Ca755 [10].

Цель исследования / Objective

Целью настоящей работы является оценка влияния гидрохлорида 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина (СНК-578) в сравнении с доксорубицином на фазы клеточного цикла клеток Jurkat.

Материалы и методы / Materials and methods

Культивирование клеток

Клетки линии Jurkat (Т-лимфобластная лейкемия человека) из клеточного банка ФГБНУ «НИИ Общей патологии и патофизиологии» размораживали и культивировали с соблюдением условий стерильности в полной питательной среде RPMI-1640 с глутамином («ПанЭко», Россия), 10 % эмбриональной сыворотки телят («Биолот», Россия), подвергнутой инаktivации в течение 30 мин при температуре 56 °С, с добавлением 500 мкл раствора гентамицина («ПанЭко», Россия) и аминокислот для среды RPMI-1640 («ПанЭко», Россия) в полуоткрытой системе при температуре 37 °С в атмосфере 5 % CO₂ до получения необходимого количества клеток. Для постановки эксперимента использовали культуры, которые содержали 95 % и более жизнеспособных лимфобластных клеток линии Jurkat. Оценку данного параметра проводили методом микроскопии (микроскоп Nikon Eclipse E200, Япония), используя 0,4 % раствор трипанового синего (Serva, США).

Препараты и соединения

Соединение СНК-578 (субстанция, гидрохлорид 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина), хорошо растворимое в воде, синтезировано в отделе химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Противоопухолевой препарат доксорубин (субстанция доксорубина гидрохлорида, ДОКС, Sigma-Aldrich, США).

Дизайн исследования

Клетки были разделены на группы: интактная культура клеток и культуры клеток с добавлением исследуемых веществ. Клетки в питательной среде вносили на 12-луночный планшет по 300000 клеток в каждую лунку. Далее в лунки вносили ДОКС в концентрации 10⁻⁵ М в виде раствора в среде или СНК-578 в концентрации 10⁻⁴ М или 10⁻⁵ М в виде раствора в среде и помещали в CO₂-инкубатор на 24 ч и 48 ч. Выбор концентрации ДОКС и СНК-578 основан на данных литературы и ранее проведённых исследованиях [11–13]. Каждая группа дублировалась и эксперимент повторяли дважды. После инкубации клетки дважды отмывали 0,01 М натрий-фосфатным буфером (pH = 7,4) и фиксировали в 70 % охлаждённом этаноле. На следующий день после фиксации клетки центрифугировали 5 минут с ускорением 220 RCF, сливали надосадочную жидкость и вносили по 500 мкл раствора йодистого пропидия

с РНКазой А («BioInnlabs», Россия), после чего оставляли в темном месте на окрашивание в течение 30 мин. После окрашивания записывали по 25000 событий на пробу на проточном цитометре BD FACSCanto II. Анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения FlowJo 10.5.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы Statistica 13.5. При расчёте использовалась сумма данных обоих экспериментов: на каждую точку получилось по 8 наблюдений (2 эксперимента и в каждом по 4 наблюдения). Все регистрируемые характеристики представлены в таблицах в виде среднего и стандартного отклонения ($\text{Mean} \pm \text{SD}$). Проверка на нормальность распределения проводилась с применением критерия Шапиро–Уилка. Оценку гомогенности дисперсий проводили по Левену. Значимость влияния факторов при гомогенной дисперсии определялась с помощью дисперсионного анализа ANOVA, с последующей обработкой методом множественных сравнений по Тьюки.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Для исследования действия доксорубина и СНК-578 на разные фазы клеточного цикла клетки культуры Jurkat были разделены на 4 группы:

1. Культура клеток интактная;
2. Культура клеток с добавлением ДОКС в концентрации 10^{-5} М;

3. Культура клеток с добавлением СНК-578 в концентрации 10^{-4} М;

4. Культура клеток с добавлением СНК-578 в концентрации 10^{-5} М.

По результатам экспериментов установлено, что культивирование клеток культуры Jurkat с доксорубином и СНК-578 в течение 24 ч (табл. 1) не приводит к изменению клеточного цикла по сравнению с интактным контролем.

При культивировании клеток в течение 48 ч под действием доксорубина в концентрации 10^{-5} М и СНК-578 концентрации 10^{-4} М статистически значимо увеличивается доля клеток, находящихся в G1 фазе клеточного цикла, и уменьшается доля клеток, находящихся в S фазе клеточного цикла (табл. 2).

Острый Т-клеточный лимфобластный лейкоз, относящийся к заболеваниям системы кроветворения, на долю которого приходится примерно 15 % случаев острого лимфобластного лейкоза у детей и 25 % у взрослых, отличается агрессивностью и устойчивостью к химиотерапии [11, 12]. Линия лимфобластоидных клеток человека Jurkat, выделенная из Т-лимфоцитов периферической крови, используется в качестве модельной системы для изучения апоптотической гибели клеток при остром Т-клеточном лейкозе в ответ на противоопухолевую терапию, а также для изучения различной чувствительности к цитостатическому действию [13, 14]. Согласно данным литературы, при обработке доксорубином

Таблица 1

Влияние доксорубина и СНК-578 на клеточный цикл при инкубации в течение 24 ч

Table 1

The effect of doxorubicin and СНК-578 on the cell cycle after 24-h incubation

Группа, n = 8	G1, %	S, %	G2, %	M, %
Контроль	50,63±6,98	33,85±3,33	10,51±5,3	3,42±1,96
Доксорубин 10^{-5} М	51,50±7,81	35,65±7,78	8,47±0,36	4,48±0,94
СНК-578 — 10^{-4} М	50,40±7,16	35,50±4,69	9,98±3,94	3,17±1,79
СНК-578 — 10^{-5} М	50,58±7,24	35,18±3,88	9,91±4,84	3,02±1,49

Примечание: n — число наблюдений.
Note: n is the number of observations.

Таблица 2

Влияние доксорубина и СНК-578 на клеточный цикл при инкубации в течение 48 ч

Table 2

The effect of doxorubicin and СНК-578 on the cell cycle after 48-h incubation

Группа, n = 8	G1, %	S, %	G2, %	M, %
Контроль	53,50±3,27	28,33±2,61	11,37±3,36	6,80±5,75
Доксорубин 10^{-5} М	67,25 ±1,92 ^{a*}	18,61±1,44 [*]	9,71±2,05	4,43±2,67
СНК-578 — 10^{-4} М	59,85±2,25 [*]	20,75±2,05 [*]	12,72±4,4	7,68±5,46
СНК-578 — 10^{-5} М	55,40±3,24	26,90±3,33	12,26±2,91	5,44±5,00

Примечания: n — число наблюдений; * — $p < 0,05$ по критерию Тьюки по сравнению с контролем; a — $p < 0,05$ по критерию Тьюки по сравнению с группой СНК 578 10^{-4} М.
Notes: n is the number of observations; * — $p < 0.05$ by Tukey's test compared to the control; a — $p < 0.05$ by Tukey's test compared to the SNK 578 10^{-4} M group.

в концентрации 10^{-5} М клеток Jurkat доля клеток в S фазе клеточного цикла составляла $26 \pm 2,9$ % [15, 16].

В наших исследованиях блокирование клеточного цикла у доксорубина достигало максимума через 48 ч инкубации в S фазе, что согласуется с работой *Mendivil-Perez M, et al.* (2015), в которой доксорубин вызывал гибель клеток острого лимфобластного лейкоза за счёт апоптоза, индуцированного окислительным стрессом, и путём прямого повреждения ДНК [16]. Однако ингибирующее действие доксорубина на синтез ДНК было также отмечено и в другие фазы клеточного цикла, но в значительно более низких концентрациях [5].

При культивировании клеток Jurkat в течение 48 ч с СНК-578 только в концентрации 10^{-4} М регистрировали увеличение доли клеток, находящихся в G1 фазе клеточного цикла, и сокращение доли клеток, находящихся в S фазе клеточного цикла, что указывает на однонаправленность действия доксорубина и СНК-578 на синтез ДНК в S фазе клеточного цикла.

При изучении противоопухолевых свойств СНК-578 на модели меланомы В16 в опытах на мышах линии С57BL/6 ранее показано, что СНК-578 при сов-

местном введении с доксорубином статистически значимо подавляет рост опухоли на 11-, 15- и 21-е сутки её развития, не вызывая значимого уменьшения объёма опухоли при их отдельном введении. При совместном введении СНК-578 (10 мг/кг) и доксорубин (4 мг/кг) оказывали максимальное антиметастатическое действие, индекс ингибирования метастазирования был равен 98,9 % [8]. Полученные данные на клеточной линии Jurkat подтверждают возможность усиления противоопухолевого действия при совместном применении гидрохлорида 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина (СНК-578) с доксорубином.

Заключение / Conclusion

Таким образом, гидрохлорид 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиримидина (СНК-578) и доксорубин при культивировании клеток Jurkat действуют на синтез ДНК в S фазе клеточного цикла. Полученные данные подтверждают возможность усиления противоопухолевого действия при совместном применении СНК-578 и ДОКС, ранее зарегистрированного в модельных опытах *in vivo*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках темы FGFG-2025-0003 «Технологии сбережения здоровья на основе методологии доклинических исследований безопасности лекарственных средств» при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

The study was carried out as part of the FGFG-2025-0003 topic "Health-Saving Technologies Based on the Methodology of Preclinical Drug Safety Research" with the support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Журиков Руслан Владимирович — ведущий инженер отдела лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: zhurikovrv@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1084-690X>

РИНЦ SPIN-код: 6648-1794

Ruslan V. Zhurikov — Leading engineer of the department of drug toxicology, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: zhurikovrv@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1084-690X>

RSCI SPIN code: 6648-1794

Соколовская Алиса Анатольевна — к. б. н., в. н. с. лаборатории клеточного стресса ФГБНУ «НИИ общей патологии и физиологии», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0112-2734>
РИНЦ SPIN-код: 6024-6611

Коваленко Лариса Петровна — д. б. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии отдела лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kovalenko_lp@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0832>
РИНЦ SPIN-код: 5185-4250

Коллик Лариса Геннадьевна — д. б. н., профессор РАН, руководитель лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kolik_lg@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
РИНЦ SPIN-код: 9126-6922

Alisa A. Sokolovskaya — PhD, Cand. Sci. (Biol.), Leading Research at the Laboratory of Cellular Stress, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0112-2734>
RSCI SPIN code: 6024-6611

Larisa P. Kovalenko — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Research Scientist of Laboratory Drug Toxicology Department of Drug Toxicology Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kovalenko_lp@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0832>
RSCI SPIN code: 5185-4250

Larisa G. Kolik — PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor RAS, Head of laboratory of medicinal toxicology Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kolik_lg@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
RSCI SPIN code: 9126-6922

Список литературы / References

- Potter AJ, Rabinovitch PS. The cell cycle phases of DNA damage and repair initiated by topoisomerase II-targeting chemotherapeutic drugs. *Mutat Res.* 2005 May 2;572(1-2):27-44. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.11.018.
- Yang F, Kemp CJ, Henikoff S. Anthracyclines induce double-strand DNA breaks at active gene promoters. *Mutat Res.* 2015 Mar;773:9-15. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2015.01.007.
- Tempel M, Green K, Prajapati D, et al. Doxorubicin, a DNA intercalator, inhibits transcription elongation. *Biochem Cell Biol.* 2025 Jan 1;103:1-12. doi: 10.1139/bcb-2024-0264.
- Cui XY, Skretting G, Jing Y, et al. Hypoxia influences stem cell-like properties in multidrug resistant K562 leukemic cells. *Blood Cells Mol Dis.* 2013 Oct;51(3):177-84. doi: 10.1016/j.bcmd.2013.05.003.
- Lüpertz R, Wätjen W, Kahl R, Chovolou Y. Dose- and time-dependent effects of doxorubicin on cytotoxicity, cell cycle and apoptotic cell death in human colon cancer cells. *Toxicology.* 2010 May 27;271(3):115-21. doi: 10.1016/j.tox.2010.03.012.
- Nicoletto RE, Ofner CM 3rd. Cytotoxic mechanisms of doxorubicin at clinically relevant concentrations in breast cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2022 Mar;89(3):285-311. doi: 10.1007/s00280-022-04400-y.
- Патент RU 2686 672 C1. заявка 20.072018 30.04.2019 Бюл.13. Коваленко Л.П., Никитин С.В., Дурнев А.Д. и др. Средство с противоопухолевой и антиметастатической активностью, противовоспалительным и противоаллергенным действием. [Patent RU 2686 672 C1. patent application 20.07.2018. 30.04.2019 Bull. 13. Kovalenko LP, Nikitin SV, Durnev AD, et al. Agent with antitumor and antimetastatic activity, anti-inflammatory and antiallergenic action. (In Russ.)]. Доступно по: <https://patentimages.storage.googleapis.com/90/6c/45/087725f5f5d592/RU2686672C1.pdf> Ссылка активна на 04.02.2026.
- Коваленко Л.П., Коржова К.В., Никитин С.В., и др. Коррекция уровня сывороточных проонкогенных цитокинов и метастазирования производными 5-оксипириимидина и доксорубицином после удаления первичного опухолевого узла у мышей с метастазирующим раком лёгкого LLC. *Биомедицинская химия.* 2023;69(1):39-45. [Kovalenko LP, Korzhova KV, Nikitin SV, et al. orrection of serum prooncogenic cytokines and metastases by 5-hydroxypyrimidine derivatives and doxorubicin after removal of a primary tumor node in mice with the Lewis lung epidermoid

carcinoma. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2023;69(1):39-45. (In Russ.)]. doi: 10.18097/PBMC20236901039.

9. Никитин С.В., Коваленко Л.П., Ребеко А.Г. и др. Синтез, противоопухолевая и антиметастатическая активность производного 5-оксипириимидина. *Химико-фармацевтический журнал.* 2019;53(8):20-23. [Nikitin SV, Kovalenko LP, Rebebo AG, et al. Synthesis and Antitumor and Antimetastatic Activity of 5-hydroxypyrimidine Derivatives. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical chemistry journal.* 2019;53:697-700. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s11094-019-02065-1.

10. Журиков Р.В., Коваленко Л.П., Алексеева С.В. и др. Влияние производных 5-оксипириимидина на противоопухолевый эффект гемцитабина, гематологические показатели и продолжительность жизни у мышей с аденокарциномой Ca755. *Вопросы онкологии.* 2023;69(2):238-245. [Zhurikov RV, Kovalenko LP, Alexeeva SV, et al. The effect of 5-hydroxypyrimidine derivatives on the antitumor effect of gemcitabine, hematological parameters, and survival of mice with adenocarcinoma Ca755. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(2):238-245. (In Russ.)]. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-2-238-245.

11. Litzow MR, Ferrando AA. How I treat T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood.* 2015 Aug 13;126(7):833-41. doi: 10.1182/blood-2014-10-551895.

12. Raetz EA, Teachey DT. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):580-588. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.580.

13. Schneider U, Schwenk HU, Bornkamm G. Characterization of EBV-genome negative "null" and "T" cell lines derived from children with acute lymphoblastic leukemia and leukemic transformed non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer.* 1977 May 15;19(5):621-6. doi: 10.1002/ijc.2910190505.

14. Zuryñ A, Litwiniec A, Gackowska L, et al. Expression of cyclin A, B1 and D1 after induction of cell cycle arrest in the Jurkat cell line exposed to doxorubicin. *Cell Biol Int.* 2012;36(12):1129-35. doi: 10.1042/CBI20120274

15. Tian X, Zhu Z, Wang G, et al. Inhibition of DEK Enhances Doxorubicin-Induced Apoptosis and Cell Cycle Arrest in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Cells. *Dis Markers.* 2022 Jun 20;2022:9312971. doi: 10.1155/2022/9312971

16. Mendivil-Perez M, Velez-Pardo C, Jimenez-Del-Rio M. Doxorubicin induces apoptosis in Jurkat cells by mitochondria-dependent and mitochondria-independent mechanisms under normoxic and hypoxic conditions. *Anticancer Drugs.* 2015 Jul;26(6):583-98. doi: 10.1097/CAD.0000000000000223.



Модели доклинического изучения ишемического и геморрагического инсультов

Ганьшина Т. С., Воронина Т. А., Литвинова С. А., Гнездилова А. В., Дорофеев В. Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

В статье представлены литературные и собственные данные о моделировании ишемического и геморрагического инсультов на животных, используемые *in vivo* и *in vitro*. Рассмотрены модели инсульта мозга, включающие локальную ишемию, глобальную полную, глобальную преходящую ишемию головного мозга, а также сочетанную сосудистую патологию. Обсуждаются достоинства и недостатки экспериментальных моделей и механизмы последствий ишемического и геморрагического поражений мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт; геморрагический инсульт; мозговое кровообращение; экспериментальные модели

Для цитирования:

Ганьшина Т. С., Воронина Т. А., Литвинова С. А., Гнездилова А. В., Дорофеев В. Л. Модели доклинического изучения ишемического и геморрагического инсультов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(1):25–37. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-25-37>. EDN: UVOCP1

Поступила: 05.12.2025. **В доработанном виде:** 19.02.2026. **Принята к печати:** 17.03.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

Models for the pre-clinical study of ischemic and hemorrhagic stroke

Tamara S. Ganshina, Tatyana A. Voronina, Svetlana A. Litvinova, Anna V. Gnezdilova, Vladimir L. Dorofeev

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

This article presents literature and our own data on animal models of ischemic and hemorrhagic stroke, using *in vivo* and *in vitro* methods. Stroke models are reviewed, including focal ischemia, global complete or transient cerebral ischemia, and combined vascular pathologies. The advantages and disadvantages of experimental models and the mechanisms underlying the consequences of ischemic and hemorrhagic brain injury are discussed.

Keywords: ischemic stroke; hemorrhagic stroke; cerebral circulation; experimental models

For citations:

Ganshina TS, Voronina TA, Litvinova SA, Gnezdilova AV, Dorofeev VL. Models for the pre-clinical study of ischemic and hemorrhagic stroke. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2026;(1):25–37. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-25-37>. EDN: UVOCP1

Received: 05.12.2025. **Revision received:** 19.02.2026. **Accepted:** 17.03.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

Инсульт в настоящее время является второй причиной смертности (около 7 миллионов) и третьей причиной инвалидизации населения [1]. По прогнозу Комиссии по неврологии WSO/Lancet по инсульту в период с 2020 по 2050 годы смертность от инсульта увеличится на 50 % (с 6,6 млн человек в год до 9,7 млн). Ишемический инсульт (ИИ) составляет 65,4 %, внутримозговое кровоизлияние (ВМК) — 28,8 %, а субарахноидальное кровоизлияние (САК) — 5,8 % от числа случаев инсульта [2]. Причинами ишемического инсульта (ИИ) являются стеноз, тромбоемболия или тромбоз мозговых сосудов, а геморрагического инсульта (ГИ) — разрыв кровеносного сосуда в структуре мозга или под оболочкой мозга, а также геморрагическая трансформация ИИ (от небольших петехиальных диапедезных кровоизлияний до внутримозговой гематомы).

Ишемический инсульт / Ischemic stroke

Около 50 % случаев ИИ вызваны атеросклерозом крупных сосудов и разрывом атеросклеротической бляшки, около 20 % вызваны кардиоэмболией и около 25 % ИИ проявляются лакунарными инфарктами из-за заболевания мелких сосудов и окклюзии глубоких перфорирующих артерий [3], а 5 % составляют васкулит или расслоение экстракраниальной артерии [4].

Факторами риска ИИ являются гипертония, сахарный диабет, заболевание сердца, курение, гиперхолестеринемия. Кардиоэмболический ИИ становится наиболее частым подтипом с увеличением возраста, в то время как заболевание мелких сосудов головного мозга является причиной ИИ у молодых людей [5], но также увеличивается с возрастом — от 5 % у людей в возрасте 50 лет и почти до 100 % у людей старше 90 лет [6]. Кроме того, существуют различия в распределении подтипов ИИ среди разных этнических групп [7]. Наконец, не всегда ИИ может быть с известной

этиологией, поэтому следует иметь в виду, что определённое число случаев ИИ имеют неустановленную причину и называются криптогенными инсультами [8].

В то время как атеросклероз и кардиоэмболия часто вызывают инфаркты как в сером, так и в белом веществе мозга, лакунарные инфаркты обычно наблюдаются только в подкорковом белом или глубоком сером веществе мозга. Поэтому основные подтипы ИИ существенно различаются по профилям экспрессии РНК в крови [9].

В результате ишемического поражения мозга у пациентов с ИИ наблюдается повреждение нейронов, глиальных клеток и кровеносных сосудов. Нейроны в центре ишемической области (ядро инфаркта) подвергаются колликвационному некрозу, процессу, при котором тело и аксоны нейронов исчезают [10, 11]. В крупных нейронах наблюдается отёк, вакуолизация нейроплазмы и исчезновение ядра и ядрышка. Формы более мелких нейронов искажаются, а ядро клетки уплотняется. Эти симптомы указывают на серьёзное повреждение органелл, включая митохондрии, которые больше не функционируют должным образом и не могут производить энергию для клетки, а также поражения выявляются в глиальных клетках, астроцитах, олигодендроцитах и микроглиальных клетках [12].

Полутень или пенумбра, которая содержит жизнеспособные нейроны, окружающие ишемическую область, также отличается тем, что в ней имеются так называемые «красные нейроны» или «ишемические нейроны». Эти нейроны характеризуются несколькими факторами, такими как ацидофильная цитоплазма, изменения нейрональных белков и распад эндоплазматических рибосом и телец Ниссля [13].

Большинство случаев ИИ вызвано преходящей или постоянной окклюзией церебрального кровеносного сосуда, которая и приводит к инфаркту мозга. Окончательный размер инфаркта и неврологический исход зависят от множества факторов, таких как этиология и локализация инфарктов, длительность и тяжесть ишемии, наличие коллатералей и уровень системного артериального давления, а также от возраста, пола, сопутствующих заболеваний с соответствующей медикаментозной терапией пациента и его генетическим фоном [14]. Таким образом, ИИ — чрезвычайно сложное и гетерогенное заболевание.

Главным подходом при лечении ИИ, возникающего в результате тромбоза сосудов мозга, является использование тромболитиков (плазминоген tPA), которые разрушают тромб и являются единственным одобренным FDA терапевтическим средством для лечения ИИ. Также используется механическое удаление тромба — тромбэкстракция или тромбэктомия. Однако эти способы лечения ограничены во времени и составляют 3–4,5 часа с момента появления симптомов инсульта. Реканализация (тромболизис, тромбэкстракция и тромбэктомия) за пределами этого терапевтического временного окна часто при-

водит к геморрагической трансформации, которая может вызвать дополнительные повреждения мозга, такие как патехиальные кровоизлияния вдоль границ ишемии, сливные патехиальные кровоизлияния в зоне ишемии, паренхиматозные гематомы, десекцию артерий [15–17].

Реперфузия играет важную роль в исходах у пациентов, перенёсших ИИ, поскольку она способствует восстановлению нормального уровня мозгового кровотока и позволяет избежать прогрессирования событий в ядра инфаркта. Однако реоксигенация во время реперфузии часто усугубляет ишемическое повреждение, прежде всего из-за индукции окислительного стресса [18], тем самым способствуя дополнительной гибели нейронов [19]. Поэтому, важное значение приобретает нейропротекторная терапия препаратами, обладающими цереброваскулярными, антиоксидантными свойствами [20–22].

Для поиска новых подходов и препаратов для лечения ИИ необходимы доклинические исследования на адекватных моделях на животных. Моделирование ИИ на животных служит незаменимым инструментом для изучения механизмов ишемического повреждения головного мозга, а также для разработки новых противоишемических препаратов.

Большинство моделей ИИ проводятся на грызунах, и каждая модель имеет свои сильные и слабые стороны. Воспроизведение всех проявлений инсульта, наблюдаемых у человека, в одной модели на животных невозможно, поскольку ИИ является гетерогенным заболеванием. Экспериментальные модели инсульта могут охватить лишь отдельные специфические аспекты этого многогранного заболевания.

Согласно нашим представлениям, модель церебральной ишемии на животных должна отвечать следующим критериям: ишемические процессы и патофизиологические реакции должны быть релевантны инсульту у человека, размер ишемического поражения должен быть воспроизводимым, методика, используемая для выполнения моделирования, должна быть минимально инвазивной, физиологические переменные могут контролироваться и поддерживаться в пределах нормы, образцы мозга должны быть легко доступны для измерения результатов, таких как гистопатологическая, биохимическая и молекулярно-биологическая оценка. Эти критерии изучения ИИ в эксперименте используются также и в зарубежных исследованиях ИИ [23, 24].

Моделирование ишемического инсульта / Stroke simulation

Модели ишемического инсульта *in vitro* / *In vitro models of ischemic stroke*

Существуют два основных *in vitro* способа вызвать ишемию клеток — путём дефицита кислорода и глюкозы, либо химической или ферментативной блокадой клеточного метаболизма. Наиболее часто использу-

мой *in vitro* моделью церебральной ишемии является комбинированная кислородно-глюкозная депривация. Для этого в инкубаторе с культивируемыми клетками или срезами мозга заменяют атмосферу. Обычная среда, уравновешенная O_2/CO_2 , заменяется на среду, уравновешенную N_2/CO_2 , в гипоксической камере, в которой отсутствует глюкоза. Основными клеточными платформами являются: органотипические срезы мозга и первичные клеточные культуры соответственно. Органотипический срез мозга имеет преимущество функциональной системы с сохранением нейронной морфологии и наличием глиальных клеток и сетевых связей и позволяет отделить ишемические эффекты для нейрональной ткани от эффектов, вызванных воздействием на цереброваскулярную систему.

Для моделирования *in vitro* ИИ используются модели нейроваскулярной единицы (НВУ)/гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), воспроизводящие межклеточные взаимодействия и имитирующие кровотоки и анатомические особенности мозга. Достоинство модели *in vitro* заключается в отражении основных механизмов и молекулярных путей гибели клеток в условиях ишемии, а также в части возможности работать с человеческими клетками. Последние достижения наблюдаются в области моделей НВУ, напечатанных на 3D-принтере, которые, как ожидается, станут многообещающей системой для более надёжных механистических исследований и доклинического скрининга лекарственных средств для лечения ИИ [25].

Основным ограничением *in vitro* моделей ишемии мозга является отличие фактического ответа отдельных типов клеток, составляющих часть мозговой ткани, от объединённого ответа поражённой инсультом ткани на моделях инсульта *in vivo* у грызунов.

Модели ишемического инсульта *in vivo* / *In vivo models of ischemic stroke*

Все используемые модели ИИ *in vivo* можно разделить по характеру распространения поражения на модели глобальной ишемии и модели локальной ишемии, а по времени окклюзии сосудов — на модель постоянной ишемии и модели транзиторной ишемии. Следует отметить, что в моделях на животных в основном выполняются транзиторные проксимальные окклюзии, тогда как у пациентов чаще наблюдаются постоянные проксимальные, а также постоянные дистальные окклюзии [26].

Модели фокальной ишемии мозга / *Models of focal cerebral ischemia*

В экспериментальных исследованиях широко используется модель фокальной ишемии мозга, при которой кровоток снижается в определённой области мозга. Модели фокальной церебральной ишемии осуществляются путём механической окклюзии сосудов или методами эмболизации [27]. В настоящее

время эта модель используется в 5 вариантах: транскраниальная окклюзия, эндоваскулярная нитевидная окклюзия средней мозговой артерии (СМА), эмболическая окклюзия, модель фототромбоза, окклюзия эндотелином-1 (эндогенный пептид с мощными и длительными вазоконстрикторными свойствами).

Поскольку СМА поражается у больных чаще всего (почти в 50 %), большинство моделей фокальной ишемии связаны с окклюзией этой артерии. Окклюзия СМА в основном приводит к повреждениям коры и полосатого тела, но выраженность инфаркта зависит от локализации и продолжительности окклюзии, а также от количества коллатерального кровоснабжения СМА. Наиболее часто используется эндоваскулярная модель с использованием филаментов, с помощью которых можно моделировать как постоянную, так и транзиторную локальную ишемию [28, 29]. Размер ишемического поражения значительно варьирует в зависимости от длительности ишемии. Для получения воспроизводимых объёмов инфаркта требуется 90–120 мин ишемии. Поражение, вызванное фокальной ишемией более чем 3 часа, необратимо.

При реканализации окклюзированной артерии с использованием модели транзиторной церебральной ишемии, как это происходит при транзиторных ишемических атаках у людей или после терапевтической реканализации, можно оценить последствия реперфузии на ишемической территории (реперфузионное повреждение) [30, 31].

Достоинствами моделей фокальной ишемии мозга являются чёткая локализация инфаркта (в основном СМА), наличие полутени, повреждения гематоэнцефалического барьера, воспалительных процессов. К недостаткам модели можно отнести: наличие больших инфарктов, имитирующих злокачественный инфаркт [32], быстрая реперфузия за счёт удаления нити [33], неравномерное снижение мозгового кровотока [34].

Модели тромбэмболического инсульта мозга / *Models of thromboembolic stroke*

Преимуществами моделей тромбэмболии являются возможность тестировать тромболитические препараты, оценивать ишемическое поражение, подвергшееся тромболитическому воздействию, и изучать комбинированную терапию тромболитическими препаратами и нейропротекторами.

Хотя стандартизированная модель тромбэмболии на животных до сих пор отсутствует, но полученные данные на моделях тромбэмболической фокальной ишемии наглядно демонстрируют важность изучения формирования и состава эмболов, используемых для индукции стойкого снижения мозгового кровотока и воспроизводимых поражений, при этом обструктивные эмболы должны располагаться в проксимальном сегменте крупной питающей артерии [35, 36]. Характеристики эмболов (сгустков) могут влиять на эффективность метода механической тромбэктомии и тромболитического.

Многие соединения и искусственные эмболические материалы используются для индукции ишемии путём инъекции в общую сонную или внутреннюю сонную артерии, чаще всего у крыс, но также и у более крупных животных, в том числе у приматов. Для получения эмболии применяются вязкий силикон [37], коллаген [38], поливинилсилоксан [39] и гетерологичные атероэмболы [40].

Среди моделей эмболии без образования тромба наиболее изученной моделью является микроэмболизация, вызванная микросферами [41, 42]. Развитие поражения, вызванного микросферами, происходит медленно, увеличиваясь в размере в течение 24 часов после инъекции. Эта модель может обеспечить более широкое терапевтическое окно для тестирования лекарственных средств при инсульте, а также вызывает мультифокальные и гетерогенные поражения [43]. Достоинствами метода являются: наличие тромбоэмболических инфарктов, перманентной ишемии, полутени, ишемической гибели клеток, наличие воспаления. К недостаткам этой модели относится постоянная ишемия без возможности реперфузии, множественная закупорка сосудов, артериол и капилляров, что приводит к перераспределению кровотока, нарушению гематоэнцефалического барьера и вазогенному отёку [44].

К тромбоэмболическим моделям относится модель с использованием фототромбоза, когда кортикальный инфаркт вызывают путём системной инъекции фотоактивного красителя (чаще всего бенгальского розового) в сочетании с облучением световым лучом определённой длины волны. Образование синглетного кислорода приводит к очаговому повреждению эндотелия, активации тромбоцитов и агрегации как в пияльных, так и в интрапаренхиматозных сосудах в пределах облученной области [32, 45–47]. Область облучения может быть определена таким образом, чтобы вызвать ишемическое поражение в любой желаемой области коры. Преимущество этой модели заключается в том, что она решает вопросы, связанные с исследованиями лекарств и оценкой восстановления нейронов. К другим преимуществам этой модели относятся минимальное хирургическое вмешательство, высокая воспроизводимость поражений и низкая смертность животных.

Однако фототромботическое ишемическое поражение не имеет полутени, поскольку вазогенный отёк и разрушение ГЭБ в очаге поражения происходят в течение нескольких минут. Другим недостатком модели фототромбоза является то, что повреждение, вызываемое этим методом, носит окклюзионный характер и устойчиво к терапии, основанной на усилении коллатеральной перфузии.

В последних сообщениях литературы представлена минимально инвазивная модель тромботического инсульта с помощью доставки магнитных частиц, которая не требует краниотомии, поддается реперфузионной терапии, может комбинироваться с ме-

тодами визуализации *in vivo* и может быть выполнена на бодрствующих мышах [48]. Модель основана на доставке пегилированных магнитных наночастиц, которые притягиваются к средней мозговой артерии (СМА) магнитом, размещённым на черепе. Модель приводит к воспроизводимым кортикальным инфарктам в бассейне СМА с цитологическими и иммунными изменениями, аналогичными наблюдаемым при более инвазивных моделях дистальной окклюзии СМА. Важно отметить, что повреждение, вызванное в рамках этой модели, было смягчено введением тканевого активатора плазминогена (tPA). Доставка магнитных частиц не оказывала явного влияния на физиологические параметры и системные иммунные биомаркеры [48]. Достоинством данного метода является то, что магнитные наночастицы можно направить к определённой сосудистой цели путём размещения притягивающего магнита на черепе.

Ишемия мозга, вызванная эндотелином-1 / Endothelin-1-induced cerebral ischemia

Нанесение эндотелина-1 на открытый сосуд или непосредственно на поверхность мозга или стереотаксическое введение в паренхиму мозга приводит к вазоконстрикции, вызывающей нисходящую ишемию [47]. В зависимости от концентрации эндотелина-1 можно изменить тяжесть и продолжительность ишемии, а также размер возникающего инфаркта в любой области мозга. Когда действие эндотелина-1 ослабевает, кровоток постепенно восстанавливается, что представляет собой ситуацию транзиторной фокальной ишемии. Модель была разработана на крысах [49] и модифицирована для использования на мышах [50]. Однако, поскольку ишемия развивается медленно после применения эндотелина-1 и сопровождается лишь минимальным отёком, эта модель не точно имитирует инсульт у людей [51].

Модели глобальной ишемии мозга / Models of global cerebral ischemia

Модель окклюзия обеих сонных артерий / Model of occlusion of both carotid arteries

Окклюзия сонных артерий осуществляется постоянным пережатием обеих наружных сонных артерий (модель 2-VO) и вызывает снижение мозгового кровотока примерно до половины от нормы уже через 30 минут, параллельная этому процессу гипотония, вызванная фармакологическими средствами или кровопусканием, ещё более снижает мозговой кровоток и количество макроэргов (АТФ, АДФ и АМФ) в этот временной интервал, что является дополнительнымотягощающим фактором, приводящим к расширению инфарктной зоны и увеличивающим гибель животных [52]. Модель 2-VO используется для изучения хронических нейродегенеративных нарушений, связанных с церебральной гипоперфузией [53], из-

менений электрофизиологической активности мозга [54], нейропатологических изменений и постоянного окислительного стресса [53]. Кроме того, данная модель даёт возможность изучать ишемические повреждения белого вещества мозга и при ишемической болезни глаз.

Модель 2-VO на крысах можно использовать для разработки нейропротективных стратегий не только при ИИ, но и при других нейродегенеративных заболеваниях, в том числе, связанных с когнитивной дисфункцией при старении и болезни Альцгеймера [53, 55–58].

Последствиями 2-VO являются избирательная уязвимость нейронов коры головного мозга (гибель пирамидных нейронов 3–4 слоев неокортекса, гранулярного слоя неокортекса (2 слой) и общая дезорганизация нейрональных слоев коры), нейронов гиппокампа (гибель пирамидных нейронов поля CA1 и CA3 и зубчатой зоны гиппокампа), а также уязвимость мелких и средних нейронов дорсовентрального стриатума [59]. Кроме того, уровни экспрессии hnRNPA2/B1 и GABAAR- α 1 значительно снижены в гиппокампе у крыс с 2-VO [60].

Модель четырёхсосудистой окклюзии (модель 4-VO) / Four-vessel occlusion model (4-VO model)

Модель 4-VO на крысах заключается в электрокоагулировании позвоночных артерий между первым и вторым поперечными отростками через дорсальный разрез с временной двусторонней окклюзией общих сонных артерий микрососудистыми клипсами через 10, 20 или 30 минут после окклюзии позвоночных артерий [61]. Однако невизуальная электрокоагуляция позвоночных артерий часто приводит к неполной окклюзии, что может помешать созданию успешной модели.

Глобальная преходящая ишемия / Global transient ischemia

Для изучения нарушений мозгового кровообращения используют глобальную преходящую ишемию (ГПИ) методом транзиторной двусторонней окклюзии сонных артерий в сочетании со снижением среднего артериального давления до 50 мм рт. ст., что достигается кровопусканием с последующей реперфузией и реинфузией, которая представляет собой ишемическую модель переднего мозга. Авторадиографические измерения локального мозгового кровотока показали, что в этих условиях снижается мозговой кровоток в неокортексе, гиппокампе и хвостовом ядре до значений, близких к нулевым, при этом скорость кровотока в ряде подкорковых областей переменна [62].

С использованием лазерной доплеровской флоуметрии показано, что после глобальной преходящей ишемии и реперфузии кровотока в коре головного мозга крыс снижается на 30–40 % от исходного уровня и остаётся сниженным в течение всего времени

наблюдения [63]. В условиях ГПИ в полосатом теле мозга наблюдается повышение содержания глутамата и понижение уровня ГАМК [64], снижение активности каталазы, усиление свободно-радикального окисления, а также достоверное уменьшение содержания фактора роста нервов NGF в гиппокампе, повышение уровня стресс-белка HSP70 [65, 66]. В рамках этой модели также показано, что гипоперфузия ухудшает исследовательское поведение животных в тесте закрытого крестообразного лабиринта [63].

Модель стеноза сонных артерий / Model of carotid artery stenosis

Одной из моделей, близкой к клиническим проявлениям ишемического поражения мозга, является модель стеноза сонных артерий (ССА), которая заключается в частичной перевязке сонных артерий, когда просвет сосуда остаётся в пределах 30–50 %, наблюдается нарушение двигательных и когнитивных функций, морфологические изменения в ткани мозга, а также снижение уровня ГАМК A R- α 1 в гиппокампе [60, 67].

Модель ССА была использована в наших исследованиях для изучения, как нарушений мозгового кровотока, так и неврологических изменений поведения и когнитивных функций. Кровоток в коре мозга крыс в условиях ССА снижается в среднем на 30 %, а через неделю у этих животных, на фоне лечения нейропротекторами когнитивные функции улучшаются, а также активизируется ГАМК-ергическая система [68, 69].

Модель гравитационных перегрузок / Gravitational overload model

Одним из методов глобальной ишемии мозга является модель гравитационных перегрузок, которая моделирует глобальную преходящую ишемию и последующее реперфузионное повреждение головного мозга [70–73].

Достоинство модели заключается в том, что эксперименты проводятся на бодрствующих животных (не требуются операционные вмешательства) и имеется возможность создания как острого мозгового нарушения, так и хронического в зависимости от величины перегрузок. Модель даёт возможность изучать влияние различных уровней гипергравитации на нейрональную активность мозга, иммунную систему, физиологические функции и взаимодействия между физиологическими системами [74, 75].

Одним из важных фактов при ишемическом инсульте у человека, игнорируемым в большинстве доступных моделях на животных, является возникновение спонтанной реперфузии, которая наблюдается в течение первых часов после начала инсульта [76]. В начале развития ИИ ядро инфаркта необратимо повреждается, а полутень расширяется примерно в течение 3 часов на 2/3 от максимально возможной

площади, поэтому ранняя реперфузия может частично восстановить даже сердцевинную ткань с вторичным отсроченным повреждением, развивающимся до 3 недель после начала инсульта в зависимости от ишемического интервала [33]. Перинфарктный кровоток также может поддерживаться коллатеральными через виллизиев круг и/или лептоменингеальные анастомозы. Поэтому, важное значение имеет раннее восстановление кровообращения.

Кардиогенные инсульты / *Cardiogenic strokes*

По данным литературы, частота сочетания инфаркта миокарда и церебрального инсульта у больных в клинике колеблется от 1,3 до 12,8 %, чаще это наблюдается в первые 2 недели заболевания [77–80]. По данным медицинских регистров (12 регистров ССЗ), созданных под руководством НМИЦ ТПМ Минздрава России, доля лиц, перенёсших инсульт на фоне инфаркта, составляет около 20 %. За 10 лет смертность таких пациентов (госпитализированных) достигает 69 %, относительно пациентов с ИИ (46,4 %) и с инфарктом миокарда (47 %) [81].

Учитывая распространённость сосудистой коморбидности инфаркта и инсульта в клинике, разработана модель сочетанной сосудистой патологии мозга. У крыс сначала воспроизводится инфаркт миокарда путём перевязки нисходящей коронарной артерии. Через трое суток после установления экспериментального инфаркта, который подтверждается данными с регистрацией электрокардиограммы крыс во II стандартном отведении, у животных с подтверждённым инфарктом проводится глобальная преходящая ишемия, которая осуществляется путём окклюзии сонных артерий в течение 10 минут с параллельным понижением артериального давления путём забора крови из бедренной артерии до уровня давления в 50 мм рт. ст. После снятия зажимов с сонных артерий и реинфузии крови проводится наблюдение изменений мозгового кровотока и артериального давления. В этих условиях при изучении противоишемических препаратов оказалось, что происходит изменение их цереброваскулярной активности, у одних препаратов сосудистый эффект усиливается, а у других, наоборот, исчезает [82–85].

Моделирование геморрагического инсульта / *Modeling of hemorrhagic stroke*

Субарахноидальное кровоизлияние / *Subarachnoid hemorrhage*

Субарахноидальное кровоизлияние (САК) — это кровоизлияние в полость между паутинной и мягкой мозговыми оболочками, которое может произойти спонтанно, обычно вследствие разрыва артериальной аневризмы, или в результате черепно-мозговой травмы [86]. При САК резко возрастает внутричерепное давление, развивается отёк и ишемия головного мозга.

Следствием кровоизлияния может стать угнетение сознания, паралич и даже летальный исход. После САК почти 15 % пациентов умирают до госпитализации, и только менее 50 % выживших, получивших адекватное профессиональное лечение, могут вернуться к своей прежней жизни, а остальные 50 % пациентов страдают от проявлений неврологического дефицита, что делает их зависимыми от посторонней помощи на всю оставшуюся жизнь [87]. Серьёзным осложнением САК является вазоспазм сосудов мозга, приводящий к снижению кровотока. Симптоматический церебральный вазоспазм (30 % больных) — основная причина последующей инвалидизации и смертности у больных с разрывом аневризмы [88].

Для исследования патофизиологии САК существует несколько хорошо изученных моделей на животных, которые используются в течение последних 40 лет. Модели с использованием перфорации внутрисосудистой нити внутричерепной артерии (Виллизиева круга) или прямая инъекция крови в большую цистерну или прехиазмальную цистерну, являются наиболее часто используемыми процедурами [89–91]. Преимущество инъекционной модели заключается в том, что объём крови при САК можно контролировать [92]. Однако эта модель, хотя и отображает более «естественный» путь этого заболевания, недостаточно точно имитирует острые патофизиологические изменения и имеет высокий уровень смертности.

Модели внутримозгового кровоизлияния / *Intracerebral hemorrhage models*

Внутримозговое кровоизлияние (ВМК) обусловлено разрывом патологически изменённых стенок церебральных сосудов или диапедезом (процесс выхода форменных элементов крови через стенки кровеносных сосудов в ткань мозга в результате воспаления тканей, окружающих сосуды). Причиной кровоизлияния в головной мозг чаще всего является гипертоническая болезнь (80–85 % случаев). Реже кровоизлияния связаны с атеросклерозом, заболеваниями крови, воспалительными изменениями мозговых сосудов, интоксикацией, авитаминозами и другими причинами.

Повреждение головного мозга после ВМК бывает первичным и вторичным. Первичное повреждение головного мозга возникает в острой стадии ВМК и включает механическое повреждение ткани перигематомы. Степень первичного повреждения зависит от местоположения и объёма гематомы. Чаще всего ВМК располагается в базальных ганглиях, таламусе и внутренней капсуле, которые богаты волокнами белого вещества и легко повреждаются механическим напряжением гематомы [93]. Вторичное повреждение головного мозга после ВМК — сложный процесс, который включает такие процессы, как нейровоспаление, окислительный стресс, отложение железа (в виде гемосидерина), отёк мозга и повреждение гематоэнце-

фалического барьера (ГЭБ) [94]. Повреждение белого вещества приводит к неврологическим расстройствам, таким как сенсорные нарушения, двигательные дисфункции, когнитивные нарушения и эмоциональные расстройства [95–97]. Функциональные нарушения также тесно связаны с локализацией внутримозгового кровоизлияния и расширением гематомы [98].

Для моделирования ВМК используются различные виды животных: грызуны, кролики, кошки, собаки, свиньи, приматы. Экспериментальные модели ВМК доступны с 1960-х годов и включают внутримозговую инъекцию в головной мозг аутологичной крови [99] или бактериальной коллагеназы [100], раздувание баллона [101, 102] или разрыв мозгового кровеносного сосуда [103].

Модель внутримозгового кровоизлияния с использованием однократного введения аутокрови / Model of intracerebral hemorrhage using a single injection of autologous blood

Наиболее широко используемым методом для образования в мозге экспериментального животного гематомы является однократная инъекция аутокрови в головной мозг. Кровь берут из поверхностного сосуда и стереотаксически вводят в полосатое тело для создания модели гематомы. Быстрое накопление интрапаренхиматозной крови имеет значение для внутримозгового кровоизлияния у пациентов [104, 105].

Установлено, что в условиях модели ВМК, церебральный кровоток снижается как вокруг гематомы, так и в окружающем мозге. Это изменение существенно зависит от объема гематомы и не сопровождается значительными изменениями церебрального перфузионного давления [106, 107]. Объем вводимой крови варьирует в разных исследованиях и соответствует среднему размеру гематомы у человека [108]. Для хорошей воспроизводимости объемов гематомы рекомендуется медленное введение 50 мкл крови шприцем Гамильтона в течение 5 минут [109]. Некоторые исследователи проводят двойные или множественные инъекции, что вызывает стойкий неврологический дефицит, отек мозга и кортикальную гипоперфузию [110, 111]. Эта методика была адаптирована для мышей [110]. Преимуществом метода является высокая воспроизводимость, а недостатком то, что модель не воспроизводит разрыв кровеносных сосудов и не позволяет оценить повторное кровотечение.

Модель внутримозгового кровоизлияния с использованием коллагеназы / Intracerebral hemorrhage model using collagenase

Модель ВМК, индуцированного коллагеназой, имитирует спонтанное интрапаренхиматозное кровоизлияние, которое возникает у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием [112]. Коллагеназа — белок, который разрушает коллаген в базальном слое ГЭБ, что в конечном итоге приводит к микрососудистому раз-

рыву вблизи места инъекции. Расширение гематомы и вазогенный отек после ВМК считаются результатом повышенной локальной концентрации коллагеназы, высвобождаемой из поврежденных клеток. Инъекция коллагеназы приводит к непрерывному кровоизлиянию в мозг в более короткие сроки и одновременно позволяет избежать операционных осложнений [94, 113]. Однако коллагеназа повреждает множество кровеносных сосудов, что приводит к обширному кровоизлиянию. Кроме того, образуются дегенерированные эритроциты и воспалительные клетки, что приводит к более серьезным воспалительным реакциям [114].

Модель ВМК, индуцированного коллагеназой, используется для изучения спонтанного внутримозгового кровотечения, которое развивается в течение нескольких часов [115, 116].

Модель внутримозгового кровоизлияния с использованием механического повреждения мозга с последующим введением аутокрови в зону повреждения / A model of intracerebral hemorrhage using mechanical brain damage followed by the introduction of autologous blood into the damaged area

Макаренко А.Н. с соавт. (2002 г.) была разработана комбинированная модель ВМК с повреждением ткани мозга с помощью специального устройства (мандрен-ножа), стереотаксически вводимого в область внутренней капсулы или полосатого тела, и дальнейшего введения аутокрови в зону повреждения [103, 117]. Данная модель наиболее полно отражает ситуацию, наблюдаемую в клинике, и воспроизводит основные диагностические критерии острого нарушения мозгового кровообращения. Модель удобна для воспроизведения поражений различных отделов мозга в нейрофизиологических и фармакологических исследованиях и предоставляет возможность регистрации мозгового кровотока [118]. В экспериментальных исследованиях на крысах показано, что модифицированная модель ВМК с повреждением внутренней капсулы приводит к долгосрочному повреждению аксонов, неврологическому дефициту и гистопатологическим и электрофизиологическим нарушениям [98].

В наших исследованиях показано, что в условиях данной модели у крыс наблюдаются выраженные нарушения двигательной активности, развитие неврологического и когнитивного дефицитов, отмечаются парезы и параличи конечностей на контрлатеральной стороне от очага поражения [119–122].

Морфологические исследования показали, что таким способом достигается локальный аутогеморрагический латеральный инсульт в области внутренней капсулы без существенных повреждений выше расположенных образований мозга [123].

Barth A u соавт. (2007) предложили модификацию метода ВМК у крыс, согласно которому, в полосатое тело взрослых крыс стереотаксически вводится ка-

нюля и затем создаётся повреждение паренхимы с помощью вращающегося микрокатетера, введённого через канюлю, затем проводится медленная инфузия 30 мкл аутологичной крови в течение 5 минут. Объём и морфологию гематомы оценивают количественно, а поведение животных анализируют с помощью стандартизированных тестов [117].

Модель ВМК с деструкцией мозговой ткани используется также для изучения нарушений кровоснабжения мозга. С помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии в наших исследованиях показано, что при ВМК наблюдается снижение мозгового кровотока в среднем на 40 % как в зоне повреждения, так и в контрлатеральном полушарии, который увеличивается при применении нимодипина, используемого в клинике у больных с ГИ [124, 125].

Модель сочетанного поражения мозга с использованием стеноза сонных артерий и внутримозгового кровоизлияния / Model of combined brain damage using carotid artery stenosis and intracerebral hemorrhage

Одним из побочных эффектов тромболитического лечения инсульта или тромбоэмболэктомии является трансформация его в геморрагический [126, 127].

Нами разработана модель сочетанного цереброваскулярного поражения мозга: через несколько дней после стеноза сонных артерий проводится геморрагическое повреждение мозга у крыс по методу *А.Н. Макаренко* [103]. Данная модель позволяет оценить особенности гемодинамики при геморрагической трансформации ишемического инсульта и разрабатывать новые медикаментозные подходы лечения. Показано, что цереброваскулярные препараты, которые улучшают кровоснабжение мозга при ИИ и ГИ, в рамках этой модели увеличивают мозговой кровоток в большей степени, чем при каждой сосудистой патологии в отдельности [125, 128].

Модель спонтанного ВМК, связанного с гипертензией / Model of spontaneous ICH associated with hypertension

Гипертензия является одним из основным фактором риска ВМК. Для изучения особенностей ВМК, связанных с гипертензией, используют трансгенных мышей с повышенной экспрессией ренина и ангиотензиногена [79]. В этой модели для индукции ВМК требуется добавление особой диеты с высоким содержанием соли и ингибирование синтазы оксида азота. Для создания модели гипертензии на мышах используют также подкожное введение ангиотензина II и ингибирование синтазы оксида азота, а также острые инъекции ангиотензина для дальнейшего повышения артериального давления. Разработаны также модели, воспроизводящие церебральную амилоидную ангио-

патию (ЦАА) на трансгенных мышах с повышенной экспрессией белка-предшественника амилоида. У мышей с развивающейся ЦАА наблюдается спонтанное ВМК [129].

Заключение / Conclusion

Патофизиология инсульта мозга сложна и включает в себя множество взаимосвязанных процессов, таких как нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, энергетический сбой с последующим развитием энергетического дефицита и оксидативного стресса, нарушение ионного гомеостаза клеток, повышение уровня внутриклеточного кальция с развитием эксайтотоксичности и цитотоксичности, активация астроглии и микроглии, инфильтрация лейкоцитами очага поражения и т. д. Эти взаимосвязанные процессы приводят к гибели клеток, прежде всего, в центральной части очага поражения — в зоне, в которой наблюдается наиболее резкое снижение кровотока (близкое к «0») и в зоне пенумбры, которая функционально неактивна из-за снижения кровотока, но ещё остаётся метаболически активной. В связи с этим основные стратегии разработки средств лечения инсультов мозга направлены на создание соединений с противоишемическим, нейропротективным типом действия с целью восстановления работы нейронов, прежде всего, в зоне пенумбры.

Основные молекулярные, нейрохимические и биохимические каскады развития ишемического повреждения мозга у человека и животных (крысы) во многом совпадают. В частности, показано, что, как и у человека с ишемическим инсультом, максимальный отёк мозга у крыс развивается через 24 часа после моделирования ишемического инсульта, а разрешение отёка мозга наблюдается к концу 3-х суток. В случае геморрагического инсульта как у человека, так и у крыс, наблюдается вторая волна неврологических осложнений на 5–6 сутки после создания патологии, в период разложения гемоглобина и отложении гемоседерина в тканях мозга.

Можно полагать, что экспериментальные модели инсультов мозга в определённой степени трансляционны с инсультами у человека. Понимание преимуществ и недостатков экспериментальных методов воспроизведения цереброваскулярных поражений позволяет моделировать инсульты мозга с различной этиологией и патогенезом и оценивать постинсультные осложнения, включающие неврологические, когнитивные и эмоциональные нарушения, и на этой основе разрабатывать средства лечения инсульта и постинсультных осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы государственного задания: 1024032800243-3-3.1.5.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

The work was completed within the framework state assignment: 1024032800243-3-3.1.5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Ганьшина Тамара Сергеевна — д. б. н., профессор, г. н. с. лаборатории фармакологии неврологических заболеваний отдела нейропсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ganshina_ts@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0442-1761>

РИНЦ SPIN-код: 8416-7003

Tamara S. Ganshina — PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, Chief Researcher Laboratory of Pharmacology of Neurological Diseases Department of Neuropsychopharmacology of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: ganshina_ts@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0442-1761>

RSCI SPIN code: 8416-7003

Воронина Татьяна Александровна — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, гл. науч. сотр. лаборатории фармакологии психических заболеваний, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: voronina_ta@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

РИНЦ SPIN-код: 5766-3452

Tatiana A. Voronina — PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Scientific Officer Laboratory of Pharmacology of Mental Diseases, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: voronina_ta@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

RSCI SPIN code: 5766-3452

Литвинова Светлана Александровна — д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии неврологических заболеваний отдела нейропсихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: litvinova_sa@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-2334>

РИНЦ SPIN-код: 7702-5300

Svetlana A. Litvinova — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher Head of the Laboratory of Pharmacology of Neurological Diseases, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: litvinova_sa@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9139-2334>

RSCI SPIN code: 7702-5300

Гнездилова Анна Викторовна — к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакологии неврологических заболеваний отдела нейropsихофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: gnezdilova_av@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8439-2683>
РИНЦ SPIN-код: 9222-5009

Дорофеев Владимир Львович — д. фарм. н., профессор, и. о. генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
РИНЦ SPIN-код: 3237-7268

Anna V. Gnezdilova — PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher Laboratory of Pharmacology of Neurological Diseases, Department of Neuropsychopharmacology of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: gnezdilova_av@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8439-2683>
RSCI SPIN code: 9222-5009

Vladimir L. Dorofeev — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
RSCI SPIN code: 3237-7268

Список литературы / References

- GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024 Oct;23(10):973–1003. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00369-7.
- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *Int J Stroke.* 2025 Feb;20(2):132–144. doi: 10.1177/17474930241308142.
- Bailey EL, Smith C, Sudlow CL, Wardlaw JM. Pathology of lacunar ischemic stroke in humans—a systematic review. *Brain Pathol.* 2012 Sep;22(5):583–91. doi: 10.1111/j.1750-3639.2012.00575.x.
- Warlow C, Sudlow C, Dennis M, et al. Stroke. *Lancet.* 2003 Oct 11;362(9391):1211–24. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14544-8.
- Starby H, Delavaran H, Andberg G, et al. Multiplicity of risk factors in ischemic stroke patients: relations to age, sex, and subtype—a study of 2,505 patients from the Lund stroke register. *Neuroepidemiology.* 2014;42(3):161–8. doi: 10.1159/000357150.
- Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, et al. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology.* 2019 Jun 11;92(24):1146–1156. doi: 10.1212/WNL.00000000000007654.
- Schneider AT, Kissela B, Woo D, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence rates among blacks and whites. *Stroke.* 2004 Jul;35(7):1552–6. doi: 10.1161/01.STR.0000129335.28301.f5.
- Scullen TA, Monlezun DJ, Siegler JE, et al. Cryptogenic stroke: clinical consideration of a heterogeneous ischemic subtype. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 May;24(5):993–9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.024.
- Jickling GC, Stamova B, Ander BP, et al. Prediction of cardioembolic, arterial, and lacunar causes of cryptogenic stroke by gene expression and infarct location. *Stroke.* 2012 Aug;43(8):2036–41. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.648725.
- Park JY, Byeon JH, Park SW, et al. Neuroprotective effect of human placental extract on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Brain Dev.* 2013 Jan;35(1):68–74. doi: 10.1016/j.braindev.2012.01.009.
- Nguyen TV, Frye JB, Zbesko JC, et al. Erratum to: Multiplex immunoassay characterization and species comparison of inflammation in acute and non-acute ischemic infarcts in human and mouse brain tissue. *Acta Neuropathol Commun.* 2016 Sep 26;4(1):104. doi: 10.1186/s40478-016-0376-6.
- Slujitoru AS, Enache AL, Pinteal IL, et al. Clinical and morphological correlations in acute ischemic stroke. *Rom J Morphol Embryol.* 2012;53(4):917–26.
- Barthels D, Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Apr 1;1866(4):165260. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.09.012.
- Sommer CJ. Ischemic stroke: experimental models and reality. *Acta Neuropathol.* 2017 Feb;133(2):245–261. doi: 10.1007/s00401-017-1667-0.
- Fukuta T, Asai T, Yanagida Y, et al. Combination therapy with liposomal neuroprotectants and tissue plasminogen activator for treatment of ischemic stroke. *FASEB J.* 2017 May;31(5):1879–1890. doi: 10.1096/fj.201601209R.
- Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol.* 2020 Aug;20(4):304–316. doi: 10.1136/practneurol-2020-002557.
- Comerota AJ. Pharmacologic and Pharmacomechanical Thrombolysis for Acute Deep Vein Thrombosis: Focus on ATTRACT^{CM}. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2018 Jul-Sep;14(3):219–227. doi: 10.14797/mdcj-14-3-219.
- Chomova M, Zitnanova I. Look into brain energy crisis and membrane pathophysiology in ischemia and reperfusion. *Stress.* 2016 Jul;19(4):341–8. doi: 10.1080/10253890.2016.1174848.
- Escobar-Peso A, Chioua M, Frezza V, et al. Nitrones, old fellows for new therapies in ischemic stroke. In *Neuroprotective Therapy for Stroke and Ischemic Disease*; Lapchak, P., Zhang, J., Eds.; Springer International Publishing AG: Cham, Switzerland, 2017; pp. 251–283. doi: 10.1007/978-3-319-45345-3_9.
- Dammavalam V, Lin S, Nessa S, et al. Neuroprotection during Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Review of Future Therapies. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 10;25(2):891. doi: 10.3390/ijms25020891.
- Шукин И.А., Кольцов И.А., Фидлер М.С., Глухарева А.П. Возможности нейроритмопротекции при проведении реперфузионной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2024;124(12 2):75–88. [Shchukin IA, Koltsov IA, Fidler MS, Glukhareva AP. Neurocytoprotection advances in reperfusion therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(12 2):75–88. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202412412275.
- Escobar-Peso A, Martínez-Alonso E, Masjuan J, Alcázar A. Development of Pharmacological Strategies with Therapeutic Potential in Ischemic Stroke. *Antioxidants (Basel).* 2023 Dec 12;12(12):2102. doi: 10.3390/antiox12122102.
- Fisher M, Feuerstein G, Howells DW, et al; STAIR Group. Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke.* 2009 Jun;40(6):2244–50. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.541128.
- Li Y, Zhang J. Animal models of stroke. *Animal Model Exp Med.* 2021 Sep 15;4(3):204–219. doi: 10.1002/ame2.12179.
- Liu Z, Tang Y, Zhang Z, et al. Engineering Neurovascular Unit and Blood-Brain Barrier for Ischemic Stroke Modeling. *Adv Healthc Mater.* 2023 Jul;12(19):e2202638. doi: 10.1002/adhm.202202638.
- Beuker C, Strecker JK, Rawal R, et al. Immune Cell Infiltration into the Brain After Ischemic Stroke in Humans Compared to Mice and Rats: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Stroke Res.* 2021 Dec;12(6):976–990. doi: 10.1007/s12975-021-00887-4.

27. Bacigaluppi M, Comi G, Hermann DM. Animal models of ischemic stroke. Part two: modeling cerebral ischemia. *Open Neurol J.* 2010 Jun 15;4:34-8. doi: 10.2174/1874205X01004020034.
28. Howells DW, Porritt MJ, Rewell SS, et al. Different strokes for different folks: the rich diversity of animal models of focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010 Aug;30(8):1412-31. doi: 10.1038/jcbfm.2010.66.
29. Lopez MS, Vemuganti R. Modeling Transient Focal Ischemic Stroke in Rodents by Intraluminal Filament Method of Middle Cerebral Artery Occlusion. *Methods Mol Biol.* 2018;1717:101-113. doi: 10.1007/978-1-4939-7526-6_9.
30. Atochin DN, Murciano JC, Gürsoy-Ozdemir Y, et al. Mouse model of microembolic stroke and reperfusion. *Stroke.* 2004 Sep;35(9):2177-82. doi: 10.1161/01.STR.0000137412.35700.0e.
31. Chu X, Qi C, Zou L, Fu X. Intraluminal suture occlusion and ligation of the distal branch of internal carotid artery: an improved rat model of focal cerebral ischemia-reperfusion. *J Neurosci Methods.* 2008 Feb 15;168(1):1-7. doi: 10.1016/j.jneumeth.2007.08.030.
32. Carmichael ST. Rodent models of focal stroke: size, mechanism, and purpose. *NeuroRx.* 2005 Jul;2(3):396-409. doi: 10.1602/neurorx.2.3.396.
33. Hossmann KA. The two pathophysiologicals of focal brain ischemia: implications for translational stroke research. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Jul;32(7):1310-6. doi: 10.1038/jcbfm.2011.186.
34. Traystman RJ. Animal models of focal and global cerebral ischemia. *ILAR J.* 2003;44(2):85-95. doi: 10.1093/ilar.44.2.85.
35. Busch E, Krüger K, Hossmann KA. Improved model of thromboembolic stroke and rt-PA induced reperfusion in the rat. *Brain Res.* 1997 Dec 5;778(1):16-24. doi: 10.1016/s0006-8993(97)01008-1.
36. Chen Y, Zhu W, Zhang W, et al. A novel mouse model of thromboembolic stroke. *J Neurosci Methods.* 2015 Dec 30;256:203-11. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.09.013.
37. Lauer KK, Shen H, Stein EA, et al. Focal cerebral ischemia in rats produced by intracarotid embolization with viscous silicone. *Neurol Res.* 2002 Mar;24(2):181-90. doi: 10.1179/016164102101199594.
38. Purdy PD, Devous MD Sr, Batjer HH, et al. Microfibrillar collagen model of canine cerebral infarction. *Stroke.* 1989 Oct;20(10):1361-7. doi: 10.1161/01.str.20.10.1361.
39. Yang Y, Yang T, Li Q, et al. A new reproducible focal cerebral ischemia model by introduction of polyvinylsiloxane into the middle cerebral artery: a comparison study. *J Neurosci Methods.* 2002 Aug 30;118(2):199-206. doi: 10.1016/s0165-0270(02)00142-5.
40. Rapp JH, Pan XM, Yu B, et al. Cerebral ischemia and infarction from atheroemboli <100 microm in size. *Stroke.* 2003 Aug;34(8):1976-80. doi: 10.1161/01.STR.0000083400.80296.38.
41. Fukuchi K, Kusuoka H, Watanabe Y, Nishimura T. Correlation of sequential MR images of microsphere-induced cerebral ischemia with histologic changes in rats. *Invest Radiol.* 1999 Nov;34(11):698-703. doi: 10.1097/00004424-199911000-00006.
42. Roos MW, Ericsson A, Berg M, et al. Functional evaluation of cerebral microembolization in the rat. *Brain Res.* 2003 Jan 24;961(1):15-21. doi: 10.1016/s0006-8993(02)03829-5.
43. Mayzel-Oreg O, Omae T, Kazemi M, et al. Microsphere-induced embolic stroke: an MRI study. *Magn Reson Med.* 2004 Jun;51(6):1232-8. doi: 10.1002/mrm.20100.
44. Mosneag IE, Flaherty SM, Wykes RC, Allan SM. Stroke and Translational Research - Review of Experimental Models with a Focus on Awake Ischaemic Induction and Anaesthesia. *Neuroscience.* 2024 Jul 9;550:89-101. doi: 10.1016/j.neuroscience.2023.11.034.
45. Романова Г.А., Воронина Т.А., Дугина Ю.Л., и др. Нейропротекторная активность пропротена на модели локального фототромбоза префронтальной коры головного мозга. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2005;139(4):395-398. [Romanova GA, Voronina TA, Dugina YuL, et al. Neuroprotective activity of proproten in rats with experimental local photothrombosis of the prefrontal cortex. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2005;139(4):395-398 (In Russ.)]. EDN: HSADDN
46. Dietrich WD, Busto R, Watson BD, et al. Photochemically induced cerebral infarction. II. Edema and blood-brain barrier disruption. *Acta Neuropathol.* 1987;72(4):326-34. doi: 10.1007/BF00687263.
47. Fluri F, Schuhmann MK, Kleinschnitz C. Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Jul 2;9:3445-54. doi: 10.2147/DDDT.S56071.
48. Marks K, Ahn SJ, Rai N, et al. A minimally invasive thrombotic model to study stroke in awake mice. *Nat Commun.* 2025 May 10;16(1):4356. doi: 10.1038/s41467-025-59617-1.
49. Robinson MJ, McCulloch J. Contractile responses to endothelin in feline cortical vessels in situ. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1990 Mar;10(2):285-9. doi: 10.1038/jcbfm.1990.46.
50. Roome RB, Bartlett RF, Jeffers M, et al. A reproducible Endothelin-1 model of forelimb motor cortex stroke in the mouse. *J Neurosci Methods.* 2014 Aug 15;233:34-44. doi: 10.1016/j.jneumeth.2014.05.014.
51. Schirmacher R, Dea M, Heiss WD, et al. Which Aspects of Stroke Do Animal Models Capture? A Multitracer Micro-PET Study of Focal Ischemia with Endothelin-1. *Cerebrovasc Dis.* 2016;41(3-4):139-47. doi: 10.1159/000442997.
52. Bayat M, Haghani M. Acute bilateral common carotid arteries occlusion (2VO) alone could not be a proper method for induction of ischemia in rats. *Biomed Pharmacother.* 2017 Dec;96:1557-1558. doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.102. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29169730.
53. Farkas E, Luiten PG, Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev.* 2007 Apr;54(1):162-80. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.01.003.
54. Litvinova SA, Kuteпова IS, Voronina TA, Petrunina AA. Levetiracetam effect on behavioral and electrophysiological parameters in rat model of global brain ischemia. *Epilepsy Res.* 2020 Nov;167:106466. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2020.106466.
55. Thong-Asa W, Tilokskulchai K. Neuronal damage of the dorsal hippocampus induced by long-term right common carotid artery occlusion in rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2014 Mar;17(3):220-6.
56. Воронина Т.А., Литвинова С.А. Возможности фармакологической коррекции нарушений, возникающих при ишемии мозга и пароксизмальных состояниях. производные дибензофурана. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2019;17(1):65-70. [Voronina TA, Litvinova SA. The possibility of pharmacological correction of disorders arising from cerebral ischemia and paroxysmal conditions. Derivatives of Dibenzofuran. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2019;17(1):65-70 (In Russ.)]. doi: 10.7816/RCF17165-70.
57. Литвинова С.А., Кутепова И.С., Курза Е.В. и др. Противоишемические и цереброваскулярные свойства производного оксима дибензофурана ГИЖ-272. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019;82(6):3-7. [Litvinova SA, Kuteпова IS, Kurza EV, et al. Anti-ischemic and cerebrovascular properties of dibenzofuran oxime derivative GIZH-272. *Experimental and clinical pharmacology.* 2019;82(6):3-7 (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2019-82-6-3-7.
58. Zhmurenko LA, Litvinova SA, Kuteпова IS, et al. Synthesis of dibenzofuranone-oxime derivatives with anticonvulsant, antihypoxic, and anti-ischemic activity. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2020;53(11):997-1004. doi: 10.1007/s11094-020-02112-2.
59. Raval AP, Liu C, Hu BR. Rat Model of Global Cerebral Ischemia: The Two-Vessel Occlusion (2VO) Model of Forebrain Ischemia.P77-86. In book: Animal Models of Acute Neurological Injuries. Jun Chen, Zao C. Xu, Xiao-Ming Xu, John H. Zhang. 2009 HumanaPress. P. 490. doi: 10.1007/978-1-60327-185-1_7.
60. Wang J, Yang C, Wang H, et al. A New Rat Model of Chronic Cerebral Hypoperfusion Resulting in Early-Stage Vascular Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci.* 2020 Apr 15;12:86. doi: 10.3389/fnagi.2020.00086.
61. Lu D, Wu Y, Qu Y, et al. A modified method to reduce variable outcomes in a rat model of four-vessel arterial occlusion. *Neurol Res.* 2016 Dec;38(12):1102-1110. doi: 10.1080/01616412.2016.1249996.
62. McBean DE, Winters V, Wilson AD, et al. Neuroprotective efficacy of lifarizine (RS-87476) in a simplified rat survival model of 2 vessel occlusion. *Br J Pharmacol.* 1995 Dec;116(8):3093-8. doi: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb15110.x.
63. Ганьшина Т.С., Курза Е.В., Васильева Е.В. и др. Влияние эфира янтарной кислоты 5-гидроксимадаммантан-2-она на сосудистые когнитивные нарушения у крыс, вызванные глобальной проходящей ишемией мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020;83(6):3-7. [Gan'shina TS, Kurza EV, Vasil'eva EV et al. Effect of 5-hydroxyadamantan-2-one succinic acid ester on vascular cognitive disorders caused by global transient brain ischemia in rats. *Experimental and clinical pharmacology.* 2020;83(6):3-7. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-6-3-7.
64. Байкова В.С., Кадников И.А., Воронин М.В., и др. Влияние афобазола на содержание нейромедиаторных аминокислот в стриатуме крыс при глобальной проходящей ишемии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2011;151(5):526-529. [Baykova VS, Kadnikov IA, Voronin MV, Ganshina TS et al. Effects of afobazole on the content of neurotransmitter amino acids in the striatum in global transient ischemia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2011;151(5):593-596. (In Russ.)].
65. Силкина И.В., Зенина Т.А., Середенин С.Б. и др. Влияние афобазола на содержание продуктов свободнорадикального окисления и активности каталазы в условиях ишемии головного мозга. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2006;69(4):47-50. [Silkina IV, Zenina TA, Seredenin SB, et al. Effect of afobazole on the accumulation of free radical oxidation products and the catalase activity in rats with cerebral ischemia. *Experimental and clinical pharmacology.* 2006;69(4):47-50. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2006-69-4-47-50.

66. Антипова Т.А., Логвинов И.О., Курдюмов И.Н. и др. Влияние афобазола на содержание стресс-белка HS70 в ткани мозга крысы при глобальной переходящей ишемии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009;72(1):29-32. [Antipova TA, Logvinov IO, Kurdyumov IN, et al. Effects of afobazole on stress protein hsp70 content in brain tissue of rats with global transient ischemia. *Experimental and clinical pharmacology*. 2009;72(1):29-32. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2009-72-1-29-32.
67. Ishikawa H, Shindo A, Mizutani A, et al. A brief overview of a mouse model of cerebral hypoperfusion by bilateral carotid artery stenosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2023 Nov;43(2_suppl):18-36. doi: 10.1177/0271678X231154597.
68. Гнездилова А.В., Ганьшина Т.С., Курза Е.В. и др. Пикамилон противодействует развитию хронической цереброваскулярной недостаточности и когнитивной дисфункции при билатеральном перманентном стенозе каротидных артерий. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;85(8):3-7. [Gnezdilova AV, Gan'shina TS, Kurza EV, et al. Pikamilon counteracts the development of chronic cerebrovascular insufficiency and cognitive dysfunction in rats with bilateral permanent stenosis of carotid arteries. *Experimental and clinical pharmacology*. 2022;85(8):3-7. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2022-85-8-3-7.
69. Васильева Е.В., Абдуллина А.А., Кондрахин Е.А., и др. Поведенческие и рецепторные эффекты N-арахиноидил-ГАМК в условиях билатерального перманентного стеноза сонных артерий у крыс. *Химико-фармацевтический журнал*. 2024;58(6):3-9. [Vasil'eva EV, Abdullina AA, Kondrakhin EA, et al. Behavioral and receptor effects of N-arachidonoyl-GABA under conditions of permanent bilateral carotid arteries stenosis in rats. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2024;58(6):3-9. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2024-58-6-3-9.
70. Литвинов А.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В. Анализ последствий ишемического поражения головного мозга животных, вызванного воздействием центростремительного ускорения в краниокаудальном векторе на фоне однократного введения производных гамма-амино- и гамма-оксимасляной кислот. *Вестник Российской Военно-Медицинской академии*. 2012;4(40):179-183. [Litvinov AA, Kurkin DV, Volotova EV. Analysis of cerebral ischemic damage results, caused caudo-cranial gravitational forces, in case of new derivatives of gamma-amino- and gamma-oxibutyric acid single administration. *Bulletin of the Russian Military medical academy*. 2012;4(40):179-183. (In Russ.)].
71. Тюренков И. Н., Смирнов А. В., Медников Д.С. и др. Функциональные и морфологические изменения в пирамидном слое гиппокампа крыс при энцефалопатии, вызванной длительными воздействиями гравитационных перегрузок. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2019;105(3):339-349. [Tyurenkov IN, Smirnov AV, Mednikov DS, et al. Functional and Morphological Changes in the Pyramidal Layer of the Hippocampus in Rats with Encephalopathy Caused by Prolonged Exposure to Gravitational Overloads. *Russian Journal of Physiology*. 2019;105(3):339-349. (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0869813919030075.
72. Del Signore A, Mandillo S, Rizzo A, et al. Hippocampal gene expression is modulated by hypergravity. *Eur J Neurosci*. 2004 Feb;19(3):667-77. doi: 10.1111/j.0953-816x.2004.03171.x.
73. Dubayle D, Vanden-Bossche A, Peixoto T, Morel JL. Hypergravity Increases Blood-Brain Barrier Permeability to Fluorescent Dextran and Antisense Oligonucleotide in Mice. *Cells*. 2023 Feb 24;12(5):734. doi: 10.3390/cells12050734.
74. Bonnefoy J, Ghislin S, Beyrend J, et al. Gravitational Experimental Platform for Animal Models, a New Platform at ESA's Terrestrial Facilities to Study the Effects of Micro- and Hypergravity on Aquatic and Rodent Animal Models. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 15;22(6):2961. doi: 10.3390/ijms22062961.
75. Marušić U, Meeusen R, Pišot R, Kavcic V. The brain in micro- and hypergravity: the effects of changing gravity on the brain electrocortical activity. *Eur J Sport Sci*. 2014;14(8):813-22. doi: 10.1080/17461391.2014.908959.
76. Kassem-Moussa H, Graffagnino C. Nonocclusion and spontaneous recanalization rates in acute ischemic stroke: a review of cerebral angiography studies. *Arch Neurol*. 2002 Dec;59(12):1870-3. doi: 10.1001/archneur.59.12.1870.
77. Суслина З.А., Фоныкин А.В., Гераскина Л.А., и др. Практическая кардионеврология. Под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фоныкина. М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. 304 с. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Geraskina LA, et al. Practical Cardioneurology. Ed by ZA Suslina and AV Fonyakin. Moscow: IMA-PRESS, 2010. (In Russ.)].
78. Билалова Р.Р., Ибрагимова Г.З., Зайцева А.Р., и др. Опыт лечения сочетанной патологии острого нарушения мозгового кровообращения и инфаркта миокарда. *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(5):16-22. [Bilalova RR, Ibragimova GZ, Zaytseva AR, et al. Combined acute cerebrovascular disease and myocardial infarction treatment experience. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2018;11(5):16-22. (In Russ.)]. doi: 10.20969/VSKM.2018.11(5).16-22.
79. Alharbi BM, Tso MK, Macdonald RL. Animal models of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol Res*. 2016 May;38(5):448-55. doi: 10.1080/01616412.2016.1144671.
80. Aggarwal G, Patlolla SH, Aggarwal S, et al. Temporal Trends, Predictors, and Outcomes of Acute Ischemic Stroke in Acute Myocardial Infarction in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jan 19;10(2):e017693. doi: 10.1161/JAHA.120.017693.
81. Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., и др. Отдаленные исходы у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторно-поликлинической практике: данные 10-летнего наблюдения в рамках регистра РЕКВАЗА. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4269. [Luk'yanov MM, Martsevich SYu, Yakushin SS, et al. Remote outcomes in patients with cardiovascular diseases in outpatient practice: data from a 10-year follow-up within the RECVAZA registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4269. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4269.
82. Гнездилова А.В., Лебедева М.А., Ганьшина Т.С., Мирзоян Р.С. Мексидол и сочетанная сосудистая патология мозга и сердца. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011;74(6):20-23. [Gnezdilova AV, Lebedeva MA, Gan'shina TS, Mirzoyan RS. Effect of mexidol on combined vascular pathology of brain and heart. *Experimental and clinical pharmacology*. 2011;74(6):20-23. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2011-74-6-20-23.
83. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Хайлов Н.А. и др. Цереброваскулярная фармакология раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014;77(3):3-8. [Mirzoyan RS, Gan'shina TS, Khailov NA, et al. Cerebrovascular pharmacology of separate and combined vascular pathology of brain and heart. *Experimental and clinical pharmacology*. 2014;77(3):3-8. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2014-77-3-3-8.
84. Ганьшина Т.С., Курза Е.В., Масленников Д.В., и др. Цереброваскулярная эффективность эфира антарной кислоты 5-гидроксидамантан-2-она при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. *Химико-фармацевтический журнал*. 2022;56(2):13-16. [Gan'shina TS, Kurza EV, Maslennikov DV, et al. Cerebrovascular efficacy of succinic acid 5-hydroxyadamantan-2-one ester in combined vascular pathology of brain and heart. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2022;56(2):13-16. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2022-56-2-13-16.
85. Ганьшина Т.С., Масленников Д.В., Курдюмов И.Н., и др. Эффективность пикамилона при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;85(1):3-6. [Gan'shina TS, Maslennikov DV, Kurdyumov IN, et al. Picamilon efficiency in combined vascular pathology of brain and heart. *Experimental and clinical pharmacology*. 2022;85(1):3-6. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2022-85-1-3-6.
86. Etmann N, Chang HS, Hackenberg K, et al. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019 May 1;76(5):588-597. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0006.
87. Waweru P, Gatimu SM. Mortality and functional outcomes after a spontaneous subarachnoid haemorrhage: A retrospective multicentre cross-sectional study in Kenya. *PLoS One*. 2019 Jun 12;14(6):e0217832. doi: 10.1371/journal.pone.0217832.
88. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):e519-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.581975.
89. Barry KJ, Gogjian MA, Stein BM. Small animal model for investigation of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Stroke*. 1979 Sep-Oct;10(5):538-41. doi: 10.1161/01.str.10.5.538.
90. Megyesi JF, Vollrath B, Cook DA, Findlay JM. *In vivo* animal models of cerebral vasospasm: a review. *Neurosurgery*. 2000 Feb;46(2):448-60.
91. Prunell GF, Mathiesen T, Svendgaard NA. A new experimental model in rats for study of the pathophysiology of subarachnoid hemorrhage. *Neuroreport*. 2002 Dec 20;13(18):2553-6. doi: 10.1097/00001756-200212200-00034.
92. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ*. 2011 Feb 10;342:d549. doi: 10.1136/bmj.d549.
93. Zhu H, Wang Z, Yu J, et al. Role and mechanisms of cytokines in the secondary brain injury after intracerebral hemorrhage. *Prog Neurobiol*. 2019 Jul;178:101610. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.03.003.
94. Lan X, Han X, Li Q, et al. Modulators of microglial activation and polarization after intracerebral hemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jul;13(7):420-433. doi: 10.1038/nrneuro.2017.69.
95. Tao C, Hu X, Li H, You C. White Matter Injury after Intracerebral Hemorrhage: Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Front Hum Neurosci*. 2017 Aug 25;11:422. doi: 10.3389/fnhum.2017.00422.

96. Liu Y, Lu G, Su XW, et al. Characterization of Axon Damage, Neurological Deficits, and Histopathology in Two Experimental Models of Intracerebral Hemorrhage. *Front Neurosci*. 2018 Dec 11;12:928. doi: 10.3389/fnins.2018.00928
97. Fu X, Zhou G, Zhuang J, Xu C, et al. White Matter Injury After Intracerebral Hemorrhage. *Front. Neurol*. 2021;12:562090. doi: 10.3389/fneur.2021.562090.
98. Matsushita H, Hijioka M, Hisatsune A, et al. MRI-based analysis of intracerebral hemorrhage in mice reveals relationship between hematoma expansion and the severity of symptoms. *PLoS One*. 2013 Jul 2;8(7):e67691. doi: 10.1371/journal.pone.0067691.
99. Bullock R, Mendelow AD, Teasdale GM, Graham DI. Intracranial haemorrhage induced at arterial pressure in the rat. Part I: Description of technique, ICP changes and neuropathological findings. *Neurol Res*. 1984 Dec;6(4):184-8. doi: 10.1080/01616412.1984.11739687.
100. Rosenberg GA, Mun-Bryce S, Wesley M, Kornfeld M. Collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke*. 1990 May;21(5):801-7. doi: 10.1161/01.str.21.5.801.
101. Lopez Valdes E, Hernandez Lain A, Calandre L, et al. Time window for clinical effectiveness of mass evacuation in a rat balloon model mimicking an intraparenchymatous hematoma. *J Neurol Sci*. 2000 Mar 1;174(1):40-6. doi: 10.1016/s0022-510x(99)00288-9.
102. Yan T, Chopp M, Chen J. Experimental animal models and inflammatory cellular changes in cerebral ischemic and hemorrhagic stroke. *Neurosci Bull*. 2015 Dec;31(6):717-34. doi: 10.1007/s12264-015-1567-z.
103. Макаренко А.Н., Косицын Н.С., Пасикова Н.В., и др. Метод моделирования локального кровоизлияния в различных структурах головного мозга у экспериментальных животных. *Журнал высшей нервной деятельности*. 2002;52(6):765-768. [Makarenko AN, Kositsyn NS, Pasikova NV, et al. Simulation of local cerebral hemorrhage in different brain structures of experimental animals. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatel'nosti imeni I.P.Pavlova*. 2002;52(6):765-768. (In Russ.)].
104. Rynkowski MA, Kim GH, Komotar RJ, et al. A mouse model of intracerebral hemorrhage using autologous blood infusion. *Nat Protoc*. 2008;3(1):122-8. doi: 10.1038/nprot.2007.513.
105. Kumar A, Aakriti, Gupta V. A review on animal models of stroke: An update. *Brain Res Bull*. 2016 Apr;122:35-44. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.02.016.
106. Rickards CA. Cerebral Blood-Flow Regulation During Hemorrhage. *Compr Physiol*. 2015 Sep 20;5(4):1585-621. doi: 10.1002/cphy.c140058.
107. Xiao P, Huang H, Zhao H, et al. Edaravone dextran protects against cerebral ischemia/reperfusion-induced blood-brain barrier damage by inhibiting ferroptosis via activation of nrf-2/HO-1/GPX4 signaling. *Free Radic Biol Med*. 2024 May 1;217:116-125. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.03.019.
108. Manaenko A, Chen H, Zhang JH, Tang J. Comparison of different preclinical models of intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;111:9-14. doi: 10.1007/978-3-7091-0693-8_2.
109. Strbian D, Durukan A, Tatlisumak T. Rodent models of hemorrhagic stroke. *Curr Pharm Des*. 2008;14(4):352-8. doi: 10.2174/138161208783497723.
110. Belayev L, Saul I, Curbelo K, et al. Experimental intracerebral hemorrhage in the mouse: histological, behavioral, and hemodynamic characterization of a double-injection model. *Stroke*. 2003 Sep;34(9):2221-7. doi: 10.1161/01.STR.0000088061.06656.1E.
111. Fang J, Song F, Chang C, Yao M. Intracerebral Hemorrhage Models and Behavioral Tests in Rodents. *Neuroscience*. 2023 Mar 1;513:1-13. doi: 10.1016/j.neuroscience.2023.01.011.
112. Andaluz N, Zuccarello M, Wagner KR. Experimental animal models of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2002 Jul;13(3):385-93. doi: 10.1016/s1042-3680(02)00006-2.
113. Paiva WS, Zippo E, Miranda C, et al. Animal models for the study of intracranial hematomas (Review). *Exp Ther Med*. 2022 Nov 22;25(1):20. doi: 10.3892/etm.2022.11719.
114. MacLellan CL, Silasi G, Poon CC, et al. Intracerebral hemorrhage models in rat: comparing collagenase to blood infusion. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008 Mar;28(3):516-25. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600548.
115. Mestriner RG, Miguel PM, Bagatini PB, et al. Behavior outcome after ischemic and hemorrhagic stroke, with similar brain damage, in rats. *Behav Brain Res*. 2013 May 1;244:82-9. doi: 10.1016/j.bbr.2013.02.001.
116. Krafft PR, Rolland WB, Duris K, et al. Modeling intracerebral hemorrhage in mice: injection of autologous blood or bacterial collagenase. *J Vis Exp*. 2012 Sep 22;(67):e4289. doi: 10.3791/4289.
117. Barth A, Guzman R, Andres RH, et al. Experimental intracerebral hematoma in the rat. *Restor Neurol Neurosci*. 2007;25(1):1-7.
118. Vasilevskaya E, Makarenko A, Tolmacheva G, et al. Local Experimental Intracerebral Hemorrhage in Rats. *Biomedicines*. 2021 May 21;9(6):585. doi: 10.3390/biomedicines9060585.
119. Елизарова О.С., Балабаньян В.Ю., Шипуло Е.В., и др. Эффективность в отношении экспериментального геморрагического инсульта у крыс новой коллоидной формы низкосиалированного эритропоэтина на основе полилактидов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2012;46(10):49-52. [Elizarova OS, Balaban'yan VYu, Shipulo EV, et al. Efficiency of new colloidal form of low-sialylated polyactide based erythropoietin with respect to experimental hemorrhagic stroke in rats. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2012;46(10):49-52. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2012-46-10-49-52.
120. Кутепова И.С., Литвинова С.А., Воронина Т.А., и др. Исследование нового производного оксима дибензофурана ГИЖ-272 на моделях очаговой эпилепсии и интрацеребральной посттравматической гематомы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(9):3-8. [Kutepova IS, Litvinova SA, Voronina TA, et al. Studying new dibenzofuran oxime derivative gzh-272 on the models of focal epilepsy and intracerebral post-traumatic hematoma. *Experimental and clinical pharmacology*. 2020;83(9):3-8. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-9-3-8.
121. Елизарова О.С., Литвинова С.А., Балабаньян В.Ю., и др. Нейропротекторный эффект низкосиалированного рекомбинантного эритропоэтина, включенного в наночастицы на основе сополимера молочной и гликолевой кислот у крыс с интрацеребральной посттравматической гематомой. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(8):7-10. [Elizarova OS, Litvinova SA, Balabanyan VYu, et al. Neuroprotective effect of recombinant human erythropoietin-loaded poly(lactic-co-glycolic) acid nanoparticles in rats with intracerebral posttraumatic hematoma. *Experimental and clinical pharmacology*. 2012;75(8):7-10. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2012-75-8-7-10.
122. Литвинова С.А., Золотов Н.Н., Воронина Т.А., и др. Нейропротективные свойства производного фурана — соединения ГИЖ-276 на модели геморрагического инсульта. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016;(3):31-33. [Litvinova SA, Zolotov NN, Voronina TA, et al. Neuroprotective properties furan compounds GIZH-276 on the model of hemorrhagic stroke. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2016;(3):31-33. (In Russ.)].
123. Dzshauri S, Litvinova S, Efimenko A, et al. Urokinase-Type Plasminogen Activator Enhances the Neuroprotective Activity of Brain-Derived Neurotrophic Factor in a Model of Intracerebral Hemorrhage. *Biomedicines*. 2022 Jun 8;10(6):1346. doi: 10.3390/biomedicines10061346.
124. Мирзоян Н.Р., Ганьшина Т.С., Курдюмов И.Н., и др. Влияние противоишемической комбинации и нимодипина на кровоснабжение мозга крыс в условиях модели геморрагического инсульта. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008;71(2):17-20. [Mirzoyan NR, Gan'shina TS, Kurdyumov IN, et al. Effects of an antiischemic combination and nimodipine on cerebral blood supply in hemorrhagic stroke model in rats. *Experimental and clinical pharmacology*. 2008;71(2):17-20. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2008-71-2-17-20.
125. Ганьшина Т.С., Гнездилова А.В., Курза Е.В., и др. Цереброваскулярная эффективность нимодипина при сочетанной цереброваскулярной патологии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2024;87(6):3-7. [Gan'shina TS, Gnezdilova AV, Kurza EV, et al. Cerebrovascular efficiency of nimodipine in combined cerebrovascular pathology. *Experimental and clinical pharmacology*. 2024;87(6):3-7. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2024-87-6-3-7.
126. Петров М.Г., Кучеренко С.С., Топузова М.П. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(1):41-50. [Petrov MG, Kucherenco SS, Topuzova MP. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(1):41-50. (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-41-50.
127. Mishra NK, Leigh R, Campbell BCV. Editorial: Intracranial Bleeding After Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2021 Aug 31;12:745993. doi: 10.3389/fneur.2021.745993.
128. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С., Гнездилова А.В., и др. Пикамилон в условиях сочетанной и раздельной цереброваскулярной патологии. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2023;86(7):8-12. [Mirzoyan RS, Gan'shina TS, Gnezdilova AV, et al. Picamilon under conditions of combined and separate cerebrovascular pathology. *Experimental and clinical pharmacology*. 2023;86(7):8-12. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2023-86-7-8-12.
129. Passos GF, Kilday K, Gillen DL, et al. Experimental hypertension increases spontaneous intracerebral hemorrhages in a mouse model of cerebral amyloidosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Feb;36(2):399-404. doi: 10.1177/0271678X15606720.



Эффективность ингибиторов циклооксигеназы, этилметилгидроксипиридина сукцината и их комбинаций на модели коллаген-индуцированного артрита у мышей BALB/c

Иванова Е. А., Васильчук А. Г., Золотов Н. Н., Воронина Т. А.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. При воспалении интенсифицируется перекисное окисление липидов, повреждаются мембраны клеток, поэтому применение средств с антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами совместно с широко назначаемыми нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) может усилить эффективность терапии. Обладающий антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) повышает антиэкссудативный эффект диклофенака натрия (ДН) и эторикоксиба (ЭТ) при однократном пероральном (п/о) введении в опытах на крысах и мышах.

Цель. Изучение действия ЭМГПС, ДН, ЭТ и комбинаций этих НПВС с ЭМГПС при курсовом п/о введении на модели коллаген-индуцированного артрита (КИА) у мышей BALB/c.

Методы. КИА моделировали двукратной инъекцией бычьего коллагена II типа (БК), эмульгированного с полным адьювантом Фрейнда, в основание хвоста мышей BALB/c с интервалом 21 сутки. Регистрировали тяжесть артрита, отёк лап, гипералгезию и моторный дефицит. На 21-е сутки после 2-й инъекции БК получена сыворотка крови, в которой определяли концентрацию маркера распада коллагена оксипролина, активность ферментов антиоксидантной защиты каталазы и глутатионпероксидазы. НПВС в дозе 1 мг/кг, ЭМГПС в дозе 25 мг/кг и комбинации ЭМГПС с НПВС вводили ежедневно п/о, начиная со дня 2-й инъекции БК, 21 сутки.

Результаты. У мышей с КИА развился отёк лап, максимум которого наблюдали на 4–17 сутки после 2-й инъекции БК, после чего более выраженной была деформация суставов, и в сыворотке крови повышалась концентрация оксипролина. ДН оказывал антиэкссудативный эффект на 7-е сутки введения. ЭТ замедлял манифестацию симптомов артрита, оказывал антиэкссудативный эффект на 7-е сутки введения, но повышал уровень оксипролина в сыворотке крови. ЭМГПС замедлял манифестацию симптомов артрита и снижал уровень оксипролина в сыворотке крови. ЭМГПС с ДН или ЭТ оказывал корректирующее влияние на тяжесть артрита и снижал отёк на 7-е сутки введения. ЭМГПС совместно с ДН и ЭТ, но не НПВС и ЭМГПС *per se*, уменьшал гипералгезию на 7-е сутки введения. ЭМГПС с ДН снижал уровень оксипролина, а при введении с ЭТ — предупреждал вызываемое ЭТ повышение концентрации оксипролина в сыворотке крови.

Заключение. Применение ЭМГПС с ДН и ЭТ повышает эффективность этих НПВС на модели КИА у мышей BALB/c.

Ключевые слова: ингибиторы циклооксигеназы; диклофенак натрия; эторикоксиб; этилметилгидроксипиридина сукцинат; коллаген-индуцированный артрит; оксипролин; мыши BALB/c

Для цитирования:

Иванова Е. А., Васильчук А. Г., Золотов Н. Н., Воронина Т. А. Эффективность ингибиторов циклооксигеназы, этилметилгидроксипиридина сукцината и их комбинаций на модели коллаген-индуцированного артрита у мышей BALB/c. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(1):38–48. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-38-48>. EDN: NAOQWV

Поступила: 25.01.2026. **В доработанном виде:** 25.02.2026. **Принята к печати:** 21.03.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

Effect of cyclooxygenase inhibitors, ethylmethylhydroxypyridine succinate and their combinations in a collagen-induced arthritis model in BALB/c mice

Elena A. Ivanova, Anastasia G. Vasilchuk, Nikolay N. Zolotov, Tatyana A. Voronina

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Inflammation intensifies lipid peroxidation and damages cell membranes. Therefore, the use of antioxidant and membrane-protective agents in combination with widely prescribed nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can enhance the effect of the therapy. Ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS), which has antioxidant and membrane-stabilizing properties, enhances the antiexudative effect of diclofenac sodium and etoricoxib after a single oral administration in rats and mice.

Objective. Evaluation of the effect of EMGPS, diclofenac sodium, etoricoxib and combinations of these NSAIDs with EMGPS with a course of oral administration in a collagen-induced arthritis model (CIA) in BALB/c mice.

Methods. CIA was modeled by double injection of bovine collagen type II (BC) emulsified with complete Freund's adjuvant into the base of the tail of BALB/c mice, 21 days apart. Arthritis severity, paw edema, hyperalgesia, and motor deficits were recorded. On day 21 after the 2nd BC injection, serum was obtained for evaluation of the concentration of the collagen degradation marker oxyproline and the activity of the antioxidant enzymes catalase and glutathione peroxidase. NSAIDs at a dose of 1 mg/kg, EMHPS at a dose of 25 mg/kg, and combinations of EMHPS with NSAIDs were administered orally daily, starting on day of the 2nd BC injection for 21 days.

Results. Mice with CIA developed swelling of the paws, the maximum of an exudative inflammation was observed on days 4–17 after the 2nd injection of BC, then joint deformation was more pronounced, and the concentration of oxyproline in the serum increased. Diclofenac sodium had an antiexudative effect on the 7th day of its administration. Etoricoxib delayed the manifestation of symptoms of arthritis in animals, had an antiexudative effect on the 7th day of its administration, but increased the concentration of oxyproline in serum. EMHPS delayed the manifestation of symptoms of arthritis and reduced the concentration

of oxyproline in serum. EMHPS when administered together with diclofenac sodium or etoricoxib had a corrective effect on the severity of symptoms of arthritis and reduced swelling on the 7th day of its administration. EMHPS when administered together with diclofenac sodium or etoricoxib but not NSAIDs and EMHPS *per se* reduced hyperalgesia on the 7th day of its administration. EMHPS when administered together with diclofenac sodium reduced the level of oxyproline, and when administered with etoricoxib, it prevented the increase in oxyproline level in the serum caused by etoricoxib.

Conclusion. The combined use of EMHPS with diclofenac sodium and etoricoxib increases the effect of these NSAIDs in the collagen-induced arthritis model in BALB/c mice.

Keywords: cyclooxygenase inhibitors; diclofenac sodium; etoricoxib; ethylmethylhydroxypyridine succinate; collagen-induced arthritis; oxyproline; BALB/c mice

For citations:

Ivanova EA, Vasilchuk AG, Zolotov NN, Voronina TA. Effect of cyclooxygenase inhibitors, ethylmethylhydroxypyridine succinate and their combinations in a collagen-induced arthritis model in BALB/c mice. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2026;(1):38–48. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-38-48>. EDN: NAOKWV

Received: 25.01.2026. **Revision received:** 25.02.2026. **Accepted:** 21.03.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — эффективные средства для терапии боли и воспаления, показаны к применению при широком круге патологических состояний, среди которых остеоартрит, ревматоидный артрит, спондилоартрит, подагра и другие метаболические артропатии. Для НПВС характерны дозозависимые класс-специфические побочные эффекты, обусловленные механизмом действия препаратов этой фармакотерапевтической группы — ингибированием 1 и 2 изоформы циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), к которым относятся гастроинтестинальные, кардиоваскулярные и нефротоксические нежелательные явления (НЯ), ограничивающие назначение этих препаратов [1].

При воспалении происходит ферментативная и неферментативная деструкция мембранных фосфолипидов, липопротеидов, гликолипидов с высвобождением из них высших жирных кислот, арахидоновой в частности, и свободных липидов. Вследствие повышения образования арахидоновой кислоты значительно увеличивается образование простагландинов (под действием ЦОГ) и лейкотриенов (под действием 5-липооксигеназы). При воспалении интенсифицируется свободнорадикальное перекисное окисление липидов (ПОЛ), продукты которого повышают проницаемость мембран, что приводит к цитолизу и нарушению регуляции тканевых процессов [2]. Способность НПВС вызывать митохондриальную дисфункцию с избыточным образованием активных форм кислорода рассматривается в качестве механизма повреждающего действия НПВС на желудочно-кишечный тракт и сердечно-сосудистую систему [3, 4]. Поэтому одним из подходов к повышению эффективности и безопасности применения НПВС может рассматриваться их использование в комбинации с антиоксидантными и мембранопротекторными средствами.

Ранее нами было показано, что обладающий антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) [5] усиливает эффекты диклофенака натрия и эторикоксиба: антиэкссудативный — на модели каррагинанового

отёка у мышей и крыс [6–8], противоболевой — на моделях острой висцеральной боли у мышей, острой соматической боли, вызванной формалином и каррагинаном, и послеоперационной боли у крыс [7, 9, 10]. Наряду с повышением противовоспалительной и противоболевой эффективности при применении НПВС совместно с ЭМГПС повышается и безопасность НПВС. Так, ЭМГПС при введении с эторикоксибом предупреждает вызываемое эторикоксибом повышение артериального давления [11] и при введении с диклофенаком натрия или эторикоксибом ослабляет выраженность ulcerогенного действия НПВС на модели гастротоксичности у крыс [12].

Целью настоящего исследования явилось изучение действия ЭМГПС, неселективного ингибитора ЦОГ диклофенака натрия, селективного ингибитора ЦОГ-2 эторикоксиба и комбинаций этих НПВС с ЭМГПС при курсовом пероральном введении на модели коллаген-индуцированного артрита (КИА) у мышей BALB/c.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. Исследование выполнено на половозрелых самцах мышей линии BALB/c массой 21–26 г ($n = 53$) из питомника лабораторных животных филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (Московская область). Животных содержали в соответствии со стандартными условиями вивария при свободном доступе к корму и воде при 12-часовом световом режиме. Организацию и проведение работ осуществляли в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур». Проведение эксперимента одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБУН «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (Протокол № 01 от 18 января 2023 г.).

Коллаген-индуцированный артрит (КИА) является наиболее изученной моделью РА [13]. У животных с этой моделью развивается аутоиммунный процесс с экссудативным воспалением на начальных этапах его формирования, выраженность которого снижают НПВС. Эффективность ЭМГПС, диклофенака натрия, эторикоксиба и комбинаций этих НПВС с ЭМГПС на модели КИА у мышей BALB/c оценивали по способности этих средств снижать выраженность симптомов патологического процесса: тяжесть КИА, отёк задних лап, гипералгезию и локомоторные нарушения. В сыворотке крови животных с КИА регистрировали концентрацию продукта гидролиза коллагена — оксипролина и активность ферментов антиоксидантной защиты каталазы и глутатионпероксидазы.

КИА моделировали у мышей BALB/c по [14]. Иммунизацию проводили дважды, первую осуществляли введением мышам внутрикожно в основание хвоста 100 мкг бычьего коллагена II типа, эмульгированного с полным адьювантом Фрейнда (ПАФ) в объёме 50 мкл. Перед повторной иммунизацией животных с внутрикожно введенным бычьим коллагеном II типа с ПАФ рандомизировали на группы по наличию симптома развивающейся отёчности лап и массе тела. Вторую иммунизацию осуществляли на 21-е сутки после первой таким же способом.

Животных рандомизировали на следующие группы:

1. Контроль — мыши, которым в дни иммунизации внутрикожно в основание хвоста вводили физиологический раствор в объёме 50 мкл и ежедневно перорально вводили физиологический раствор с 21 суток опыта на протяжении 21 суток, $n = 10$.

2. Коллаген-индуцированный артрит (КИА) — мыши, которым внутрикожно вводили коллаген и с 21 суток — ежедневно перорально физиологический раствор, $n = 7$.

3. ЭМГПС 25 мг/кг — мыши с КИА, которым перорально вводили ЭМГПС в дозе 25 мг/кг, $n = 7$.

4. Диклофенак натрия 1 мг/кг — мыши с КИА, которым с 21 суток ежедневно перорально вводили диклофенак натрия в дозе 1 мг/кг, $n = 7$.

5. Эторикоксиб 1 мг/кг — мыши с КИА, которым с 21 суток ежедневно перорально вводили эторикоксиб в дозе 1 мг/кг, $n = 7$.

6. Диклофенак натрия 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг — мыши с КИА, которым с 21 суток ежедневно перорально вводили диклофенак натрия в дозе 1 мг/кг и ЭМГПС 25 мг/кг, $n = 8$.

7. Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг — мыши с КИА, которым с 21 суток ежедневно перорально вводили эторикоксиб в дозе 1 мг/кг и ЭМГПС 25 мг/кг, $n = 7$.

Основанием для выбора доз НПВС и ЭМГПС при применении в комбинации явились результаты ранее проведённых экспериментов [8].

Оценку выраженности артрита проводили визуально для каждой лапы животного отдельно, под-

считывали сумму баллов для каждой мыши [15]: 0 — отсутствие видимых изменений; 0,5 — покраснение и отёк одного сустава пальца; 1 — покраснение и лёгкий отёк подушечки стопы, скакательных суставов или 2–5 пальцев; 2 — покраснение и отёк 2 суставов; 3 — покраснение и отёк лапы полностью; 4 — сниженная отёчность и деформации суставов. То есть, максимальная выраженность проявлений артрита у животного соответствовала 16 баллам.

У мышей BALB/c с КИА оценивали отёк задних лап по увеличению их диаметра в области плюсны (мм), который измеряли с помощью электронного штангенциркуля на 21-е сутки после первой иммунизации (перед второй иммунизацией бычьим коллагеном II типа) и на 7-, 14- и 21-е сутки после второй иммунизации бычьим коллагеном II типа.

На 7-, 14- и 21-е сутки после второй иммунизации бычьим коллагеном II типа у мышей BALB/c оценивали механическую гипералгезию с помощью филаментов фон Фрея массой от 0,06 до 23,96 г (Aesthesio® Ugo Basile, Италия). Мышей помещали по отдельности в пластиковые камеры (20×10×14 см) на возвышенной решетчатой платформе с перфорациями и в течение 15 мин адаптировали в условиях покоя. Филаменты фон Фрея предъявляли перпендикулярно в разных местах подошвенной поверхности задних лап животных, исключая области пальцев и скакательного сустава (длительность воздействия составляла 2 с). Для каждого филамента фон Фрея тестирование проводили 5 раз с интервалом 3 с. Определяли минимальный порог реакции, вызывающий отдергивание лапы [16].

У мышей BALB/c с КИА регистрировали наличие моторного дефицита, оценивая координацию движений в тесте «Вращающийся стержень» (Rota Rod, Ugo Basile, Италия) [17]. Животных адаптировали к условиям методики перед повторной иммунизацией бычьим коллагеном II типа, осуществляя 3 посадки на барабан установки со скоростью вращения 5 оборотов/мин. Тестирование моторного навыка проводили при режиме вращения барабана установки с постоянной скоростью 10 оборотов/мин, регистрируя латентный период (ЛП) падения мышей (с) на 7- и 14-е сутки после второй иммунизации мышей.

На 42-е сутки после первой инъекции бычьего коллагена II типа мыши BALB/c были подвергнуты эвтаназии (декапитация), была получена сыворотка крови для проведения биохимического исследования.

Концентрацию оксипролина определяли колориметрически по образованию окрашенного продукта в реакции с *p*-диметиламинобензальдегидом [18]. Активность каталазы регистрировали спектрофотометрически по убыли её субстрата перекиси водорода [19], активность глутатионпероксидазы — по образованию окрашенного продукта с реактивом Элмана [20].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Statistica 10.0. с использованием критерия Краскела–Уоллиса с по-

следующим применением критерия Манна–Уитни без/с поправкой Беньямини–Хохберга. Результаты в таблицах представлены в виде медианы, 1 и 3 квартилей. Различия между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

На 3-и сутки после второй инъекции бычьего коллагена II типа в группе мышей «КИА» зарегистрированы проявления воспаления: за исключением одного животного, у остальных были как минимум покраснение и отёк 2 суставов на одной из задних лап. Отёчность конечностей животных в группе «КИА» продолжала нарастать до 14 суток после второй инъекции бычьего коллагена II типа. Тяжесть артрита в этой группе на 14-е сутки после второй инъекции бычьего коллагена II типа соответствовала медиане, равной 10 баллам, и сохранялась на этом уровне до 17 суток, после чего отёк лап уменьшался, и усиливалась деформация суставов (табл. 1). На 21-е сутки после второй инъекции бычьего коллагена II типа (42 сутки опыта) в группе «КИА» у 5 животных зарегистрирована выраженная деформация суставов задних лап.

Введение мышам BALB/c эторикоксиба в дозе 1 мг/кг или ЭМГПС в дозе 25 мг/кг в течение 3 суток после второй инъекции бычьего коллагена II типа задерживало манифестацию симптомов артрита, о чём свидетельствовало снижение их выраженности (до 0 баллов). При последующей регистрации симптомов артрита у мышей BALB/c, которым вводили эторикоксиб или ЭМГПС, их уменьшения по сравнению с группой «КИА» зафиксировано не было. Оценка

тяжести артрита не выявила её снижения у животных, которым вводили диклофенак натрия в дозе 1 мг/кг, на протяжении всего периода регистрации, а при применении комбинации диклофенака натрия в дозе 1 мг/кг и ЭМГПС в дозе 25 мг/кг у мышей BALB/c было зафиксировано снижение тяжести симптомов артрита на 3-и сутки после второй инъекции бычьего коллагена II типа. Эффективность комбинации эторикоксиба и ЭМГПС была более выраженной: эта комбинация значимо снижала тяжесть КИА у мышей BALB/c с 3 по 17 сутки после 2 инъекции бычьего коллагена II типа (табл. 1).

Через 7 суток после второй инъекции бычьего коллагена II типа в группе мышей «КИА» зарегистрировано значимое увеличение диаметра задних лап в области плюсны: отёк левой лапы соответствовал увеличению медианы её диаметра на 22,7 %, правой — на 28,6 % по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе. С 14 суток после второй инъекции бычьего коллагена II типа отёк задних лап уменьшался. На 14-е сутки после второй инъекции бычьего коллагена II типа зарегистрировано только значимое увеличение медианы диаметра левой плюсны — на 14,3 %. На 21-е сутки после второй инъекции бычьего коллагена II типа значимых различий диаметров задних лап между группами мышей «КИА» и «Контроль» выявлено не было (табл. 2).

На 7-е сутки введения препаратов диклофенак натрия, эторикоксиб и их комбинации с ЭМГПС значимо снижали выраженность экссудативного воспаления правой лапы животных с КИА на 11,1–18,5 %. Значимого влияния на диаметр плюсны задних лап животных на 14 и 21 сутки после второй инъекции

Таблица 1

Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината, диклофенака натрия, эторикоксиба и комбинаций НПВС с этилметилгидроксипиридином на тяжесть коллаген-индуцированного артрита у мышей BALB/c (баллы, медиана (Q1; Q3))

Table 1

Effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate, diclofenac sodium, etoricoxib and combinations of NSAIDs with ethylmethylhydroxypyridine succinate on the severity of collagen-induced arthritis in BALB/c mice (scores, median (Q1; Q3))

Группа Group	Сутки после 2-ой инъекции бычьего коллагена II типа, баллы 24 hours after the 2nd injection of bovine collagen type II, scores				
	3 сутки day 3	7 сутки day 7	10 сутки day 10	14 сутки day 14	17 сутки day 17
КИА	4,0 (2,0; 6,5)	8,0 (6,0; 10,0)	8,0 (3,0; 12,0)	10,0 (10,0; 12,0)	10,0 (6,0; 10,0)
ЭМГПС 25 мг/кг	0,0 (0,0; 0,5)*	6,0 (1,0; 7,0)	4,5 (2,0; 8,0)	10,0 (8,0; 12,0)	8,0 (8,0; 10,0)
Диклофенак 1 мг/кг	3,0 (0,0; 4,0)	4,0 (4,0; 6,0)	4,0 (2,0; 6,0)	10,0 (6,0; 10,0)	7,0 (4,0; 8,0)
Эторикоксиб 1 мг/кг	0,0 (0,0; 2,0)*	6,0 (6,0; 10,0)	6,0 (4,0; 9,0)	8,0 (8,0; 12,0)	6,0 (4,0; 14,0)
Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	0,3 (0,0; 1,5)*	6,5 (2,0; 8,0)	4,0 (1,5; 7,5)	10,0 (10,0; 12,0)	7,0 (4,0; 11,0)
Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	0,0 (0,0; 0,0)*	3,0 (2,0; 6,0)*	0,0 (0,0; 2,0)*	8,0 (8,0; 10,0)*	2,0 (2,0; 6,0)*

Примечания: * — $p \leq 0,05$ по сравнению с группой «КИА», критерий Манна–Уитни с поправкой Беньямини–Хохберга; КИА — коллаген-индуцированный артрит; ЭМГПС — этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Notes: * — $p \leq 0.05$ compared to the CIA group, Mann–Whitney test with Benjamini–Hochberg correction; КИА — CIA — collagen-induced arthritis; ЭМГПС — EMGPS — ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Таблица 2

Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината, диклофенака натрия, эторикоксиба и комбинаций НПВС с этилметилгидроксипиридина сукцинатом на отёк плюсны мышей BALB/c с коллаген-индуцированным артритом (медиана (Q1; Q3))

Table 2

Effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate, diclofenac sodium, etoricoxib and combinations of NSAIDs with ethylmethylhydroxypyridine succinate on the edema of the tarsus in BALB/c mice with collagen-induced arthritis (median (Q1; Q3))

Группа Group	Диаметр задних конечностей, мм Diameter of the hind limbs, mm						
	Сутки после 2-ой инъекции бычьего коллагена II типа 24 hours after the 2nd injection of bovine collagen type II						
	7 сутки day 7		14 сутки day 14		21 сутки day 21		
	левая лапа left paw	правая лапа right paw	левая лапа left paw	правая лапа right paw	левая лапа left paw	правая лапа right paw	
Контроль	2,2 (2,1; 2,3)*	2,1 (1,9; 2,3)*	2,0 (2,0; 2,1)*	2,0 (1,9; 2,2)	2,2 (2,1; 2,4)	2,1 (2,1; 2,2)	
КИА	2,7 (2,5; 2,8)	2,7 (2,5; 2,8)	2,4 (2,2; 2,5)	2,2 (2,1; 2,4)	2,4 (2,2; 2,6)	2,2 (2,2; 2,3)	
КИА +	ЭМГПС 25 мг/кг	2,4 (2,2; 2,5)	2,2 (2,1; 2,7)	2,4 (2,2; 2,5)	2,2 (2,1; 2,4)	2,4 (2,3; 2,7)	2,2 (2,0; 2,2)
	Диклофенак 1 мг/кг	2,3 (2,2; 2,4)	2,2 (1,9; 2,4)*	2,4 (2,2; 2,6)	2,3 (2,1; 2,4)	2,3 (2,1; 2,4)	2,2 (2,0; 2,3)
	Эторикоксиб 1 мг/кг	2,3 (2,1; 2,5)	2,4 (2,3; 2,5)*	2,3 (2,2; 2,5)	2,4 (2,3; 2,5)	2,4 (2,2; 2,5)	2,3 (2,1; 2,4)
	Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	2,3 (2,1; 2,6)	2,2 (2,0; 2,4)*	2,4 (2,2; 2,7)	2,4 (2,2; 2,5)	2,4 (2,2; 2,6)	2,3 (2,1; 2,4)
	Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	2,3 (2,2; 2,5)	2,2 (2,1; 2,5)*	2,4 (2,1; 2,5)	2,3 (2,2; 2,4)	2,3 (2,2; 2,4)	2,2 (2,2; 2,3)

Примечания: * — $p \leq 0,05$ по сравнению с группой «КИА», критерий Манна–Уитни с поправкой Бенъямини–Хохберга; КИА — коллаген-индуцированный артрит; ЭМГПС — этилметилгидроксипиридина сукцинат.
Notes: * — $p \leq 0.05$ compared to the CIA group, Mann–Whitney test with Benjamini–Hochberg correction; КИА — CIA — collagen-induced arthritis; ЭМГПС — EMGPS — ethylmethylhydroxypyridine succinate.

бычьего коллагена II типа изучаемые средства не оказывали (см. табл. 2).

У мышей BALB/c с КИА на протяжении всего периода наблюдения (21 сутки после второй инъекции бычьего коллагена II типа) фиксировали гипералгезию при стимуляции подошвенной поверхности лап животных филаментами фон Фрея, и её выраженность в этот период не снижалась. Диклофенак натрия, эторикоксиб и ЭМГПС не оказывали значимого влияния на болевую чувствительность животных. Однако применение диклофенака натрия и эторикоксиба в дозе 1 мг/кг совместно с ЭМГПС в дозе 25 мг/кг приводило к значимому повышению порога болевой чувствительности мышей на 7-е сутки его регистрации по сравнению с группой мышей с КИА, которым не вводили изучаемые средства. Наиболее выраженный противоболевой эффект зарегистрирован при введении комбинации диклофенака натрия и ЭМГПС. Эта комбинация значимо повышала порог болевой чувствительности животных по сравнению с болевым порогом в группах мышей, которым вводили только ЭМГПС или только диклофенак натрия. На 14- и 21-е сутки регистрации гипералгезии комбинации диклофенака натрия и эторикоксиба с ЭМГПС значимого влияния на болевую чувствительность животных в тесте фон Фрея не оказывали (табл. 3).

На 7-е сутки после второй инъекции бычьего коллагена II типа у животных группы «КИА» зарегистрирован моторный дефицит, о чём свидетельствовало уменьшение ЛП падения мышей этой группы с барабана установки «Вращающийся стержень» в 3 раза по сравнению с контрольной группой. В группах мышей с КИА, которым вводили НПВС в дозе 1 мг/кг, ЭМГПС в дозе 25 мг/кг и их комбинации, ЛП падения животных с барабана установки значимо не отличался от этого параметра в группе мышей без патологии. Значимое увеличение этого параметра по сравнению с группой «КИА» зарегистрировано при введении комбинации эторикоксиба и ЭМГПС, которая восстанавливала координацию движений мышей с КИА практически до уровня контрольных животных. Через 14 суток после второй инъекции бычьего коллагена II типа у мышей группы «КИА» координация движений восстанавливалась до показателя контрольных мышей, и ЭМГПС, комбинации ЭМГПС с НПВС не влияли на координацию движений животных. В отличие от них, диклофенак натрия и эторикоксиб снижали координацию движений, что проявлялось в значимом уменьшении ЛП падения животных с барабана установки соответственно в 2,3 и 2,7 раза по сравнению с контрольной группой/группой «КИА» (табл. 4).

На 42-е сутки развития патологического процесса в сыворотке крови мышей BALB/c с КИА была по-

Таблица 3

Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината, диклофенака натрия, эторикоксиба и комбинаций НПВС с этилметилгидроксипиридина сукцинатом на порог болевой реакции мышей BALB/c с коллаген-индуцированным артритом в тесте фон Фрея (медиана (Q1; Q3))

Table 3

Effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate, diclofenac sodium, etoricoxib and combinations of NSAIDs with ethylmethylhydroxypyridine succinate on the pain threshold of BALB/c mice with collagen-induced arthritis in the von Frey test (median (Q1; Q3))

Группа Group		Порог болевой чувствительности, г Threshold of pain sensitivity, g					
		Сутки после 2-ой инъекции бычьего коллагена II типа 24 hours after the 2nd injection of bovine collagen type II					
		7 сутки day 7		14 сутки day 14		21 сутки day 21	
		левая лапа left paw	правая лапа right paw	левая лапа left paw	правая лапа right paw	левая лапа left paw	правая лапа right paw
Контроль		2,0 (2,0; 6,0)	2,0 (2,0; 6,0)	4,0 (1,4; 4,0)	4,0 (1,4; 4,0)	3,0 (1,0; 5,0)	3,0 (1,0; 5,0)
КИА		0,4 (0,2; 1,0)*	0,4 (0,2; 1,0)*	0,4 (0,2; 0,6)*	0,4 (0,2; 0,6)*	0,2 (0,2; 0,4)*	0,2 (0,2; 1,0)*
КИА +	ЭМГПС 25 мг/кг	0,4 (0,2; 1,0)*&	0,4 (0,2; 1,0)*&	0,4 (0,2; 1,00)*	0,4 (0,2; 1,0)*	0,4 (0,4; 1,0)*	0,4 (0,4; 1,0)
	Диклофенак 1 мг/кг	0,4 (0,2; 1,0)*&	0,4 (0,2; 1,4)*&	0,4 (0,2; 0,6)*	0,4 (0,1; 0,4)*	0,2 (0,1; 1,0)*	0,2 (0,1; 1,0)*
	Эторикоксиб 1 мг/кг	0,6 (0,2; 1,0)*	0,4 (0,2; 1,0)*	1,0 (0,6; 1,0)*	1,0 (0,4; 1,4)*	0,6 (0,1; 1,4)*	0,6 (0,1; 1,4)
	Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	3,0 (1,2; 6,0)#	3,0 (1,2; 6,0)#	0,8 (0,4; 3,0)*	0,8 (0,5; 1,7)*	1,0 0,4; 1,4)	1,0 (0,5; 1,4)
	Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	1,0 (1,0; 1,0)*	1,00 (1,0; 1,0)*#	0,2 (0,2; 0,4)*	0,4 (0,2; 0,4)*	0,2 (0,2; 0,4)*	0,4 (0,2; 0,4)*

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; # — $p \leq 0,04$ по сравнению с группой «КИА», критерий Манна–Уитни с поправкой Беньямини–Хохберга; & — $p \leq 0,04$ по сравнению с группой «Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг», критерий Манна–Уитни с поправкой Беньямини–Хохберга; КИА — коллаген-индуцированный артрит; ЭМГПС — этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Notes: * — $p < 0.05$ compared with the Control group; # — $p < 0.04$ compared with the CIA group, Mann–Whitney test with Beniamini–Hochberg correction; & — $p < 0.04$ compared with the Diclofenac 1 mg/kg + EMGPS 25 mg/kg group, criterion Mann–Whitney with Beniamini–Hochberg correction; КИА — CIA — collagen-induced arthritis; ЭМГПС — EMHPS — ethylmethylhydroxypyridine succinate.

вышена концентрация маркера распада коллагена оксипролина на 21,1 %. ЭМГПС снижал повышенную при КИА концентрацию оксипролина на 25,7 %, а эторикоксиб, напротив, повышал её ещё на 54,0 %. Применение эторикоксиба совместно с ЭМГПС предупреждало этот эффект селективного ингибитора ЦОГ-2. Концентрация оксипролина в группах мышей BALB/c с КИА была ниже при введении им диклофенака *per se* или совместно с ЭМГПС (табл. 5).

На 42-е сутки развития патологического процесса в сыворотке крови мышей BALB/c с КИА зарегистрировано снижение активности каталазы в 1,9 раза по сравнению с группой контрольных животных, активность другого антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы, напротив, повышалась в 2,1 раза. Курсовое введение мышам BALB/c с КИА ЭМГПС, диклофенака, эторикоксиба и комбинаций НПВС с ЭМГПС предупреждало снижение активности каталазы в сыворотке крови. Активность глутатионпероксидазы в группах мышей с КИА, которым вводили

препараты, значимо не отличалась от активности фермента в группе животных без патологии (табл. 5).

Результаты проведённого эксперимента свидетельствуют о том, что двукратная внутривенная инъекция бычьего коллагена II типа, эмульгированного с ПАФ, в основание хвоста мышей BALB/c вызвала развитие хронического воспалительного процесса. С 3 по 17 сутки после разрешающей инъекции регистрировали экссудативное воспаление, проявлявшееся отёчностью задних лап животных (максимум отёчности зафиксирован на 4–17 сутки), после чего отёчность лап уменьшалась и более выраженным был процесс деформации и деструкции суставов, при котором в сыворотке крови мышей с КИА повышается уровень оксипролина [21]. Наряду с повышением уровня оксипролина в сыворотке крови мышей BALB/c с КИА на 42-е сутки развития патологического процесса зарегистрирован функциональный дисбаланс антиоксидантных ферментов каталазы и глутатионпероксидазы. Активность каталазы, фермента первой

Таблица 4

Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината, диклофенака натрия, эторикоксиба и комбинаций НПВС с этилметилгидроксипиридина сукцинатом на латентный период падения мышей BALB/c с коллаген-индуцированным артритом с установки «Вращающийся стержень» (медиана (Q1; Q3))

Table 4

Effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate, diclofenac sodium, etoricoxib and combinations of NSAIDs with ethylmethylhydroxypyridine succinate on the time spent on rotating rod in BALB/c mice with collagen-induced arthritis (median (Q1; Q3))

Группа Group	Латентный период, с The time spent on rotating rod, sec	
	Сутки после 2-ой инъекции бычьего коллагена II типа 24 hours after the 2nd injection of bovine collagen type II	
	7 сутки day 7	14 сутки day 14
Контроль	180,0 (117,0; 180,0)	180,0 (180,0; 180,0)
КИА	60,0 (53,0; 129,0)*	180,0 (34,0; 180,0)
КИА + ЭМГПС 25 мг/кг	180,0 (70,0; 180,0)	180,0 (49,0; 180,0)
Диклофенак 1 мг/кг	67,0 (37,0; 180,0)	77,0 (51,0; 180,0)*
Эторикоксиб 1 мг/кг	127,0 (47,0; 180,0)	66,0 (25,0; 180,0)*
Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	81,0 (41,0; 180,0)	180,0 (180,0; 180,0)
Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	177,0 (134,0; 180,0)#	180,0 (180,0; 180,0)

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Коллагеновый артрит», критерий Манна–Уитни; КИА — коллаген-индуцированный артрит; ЭМГПС — этилметилгидроксипиридина сукцинат.
Notes: * — $p < 0.05$ compared to the Control group; # — $p < 0.05$ compared to the Collagen Arthritis group, Mann–Whitney test; КИА — CIA — Collagen-Induced Arthritis; ЭМГПС — EMGPS — Ethylmethylhydroxypyridine Succinate.

Таблица 5

Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината, диклофенака натрия, эторикоксиба и комбинаций НПВС с этилметилгидроксипиридина сукцинатом на концентрацию оксипролина, активность каталазы и глутатионпероксидазы в сыворотке крови мышей BALB/c с коллаген-индуцированным артритом (медиана (Q1; Q3))

Table 5

Effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate, sodium diclofenac, etoricoxib, and combinations of NSAIDs with ethylmethylhydroxypyridine succinate on the concentration of oxyproline, activity of catalase and glutathione peroxidase in the serum of BALB/c mice with collagen-induced arthritis (median (Q1; Q3))

Группа Group	Концентрация оксипролина, мкг/мл Concentration of oxyproline, µg/ml	Активность ферментов, ммоль/(мин*мл*см) Enzyme activity, mmol/(min*ml*cm)	
		Каталазы Catalase	Глутатионпероксидазы Glutathioneperoxidase
Контроль	3,29 (2,90; 3,40)	0,0548 (0,0541; 0,0597)	0,8514 (0,5119; 1,2017)
КИА	4,17 (4,17; 4,40)*	0,0296 (0,0178; 0,0411)*	0,4132 (0,3601; 0,7424)*
КИА + ЭМГПС 25 мг/кг	3,10 (2,82; 3,30)#	0,0550 (0,0492; 0,0603)#	0,6848 (0,5964; 0,8300)
Диклофенак 1 мг/кг	2,45 (2,20; 4,10)	0,0576 (0,0541; 0,0657)#	0,3860 (0,0359; 0,6504)
Эторикоксиб 1 мг/кг	6,42 (4,49; 7,53)*#	0,0500 (0,0465; 0,0600)#	0,5513 (0,3806; 0,9095)
Диклофенак 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	3,44 (2,70; 3,92)##	0,0574 (0,0491; 0,0603)#	0,5441 (0,4396; 1,0811)
Эторикоксиб 1 мг/кг + ЭМГПС 25 мг/кг	4,95 (3,67; 5,54)	0,0518 (0,0449; 0,0571)#	0,5347 (0,0786; 0,6120)

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль»; # — $p < 0,05$ по сравнению с группой «КИА», критерий Манна–Уитни с поправкой Беньямини–Хохберга; ## — $p < 0,05$ по сравнению с группой «КИА», критерий Манна–Уитни; КИА — коллаген-индуцированный артрит; ЭМГПС — этилметилгидроксипиридина сукцинат.
Notes: * — $p < 0.05$ compared to the Control group; # — $p < 0.05$ compared to the CIA group, Mann–Whitney test with Benjamini–Hochberg correction; ## — $p < 0.05$ compared to the CIA — CIA group, Mann–Whitney test; КИА — CIA — collagen-induced arthritis; ЭМГПС — EMGPS — ethylmethylhydroxypyridine succinate.

линии антиоксидантной защиты, предотвращающего накопление в клетке перекиси водорода за счёт её окисления до воды и молекулярного кислорода [22], была значительно снижена, а активность другого фермента антиоксидантной защиты глутатионпероксидазы компенсаторно повышалась. Глутатионпероксидаза «обезвреживает» гидроперекиси и предупреждает образование гидроперекисей жирных кислот за счёт окисления перекиси водорода до воды и молекулярного кислорода [23]. Зарегистрированное компенсаторное повышение активности глутатионпероксидазы при сниженной активности каталазы у мышей BALB/c с КИА свидетельствует о развивающемся параллельно с патологическим защитным процессом, направленным на устранение последствий интенсификации свободнорадикального ПОЛ. Известно, что окислительный стресс приводит к повреждению хондроцитов [24], поэтому повышение уровня оксипролина в сыворотке крови мышей BALB/c с КИА может быть следствием цитотоксического действия продуктов ПОЛ, уровень которых повышается при воспалительных процессах.

Диклофенак натрия и эторикоксиб вводили ежедневно в течение 21 суток перорально в малой дозе 1 мг/кг, так как ежедневное курсовое введение этих НПВС в больших дозах 5 и 10 мг/кг, в которых они обладают антиэкссудативным и противоболевым действием [7–10], приводит к развитию выраженных побочных эффектов, проявляющихся снижением массы тела и ухудшением состояния животных вплоть до их гибели (в случае введения диклофенака натрия) [6, 11]. Эторикоксиб в дозе 1 мг/кг при введении с 21 по 24 сутки после первой инъекции коллагена замедляет развитие симптомов артрита у мышей BALB/c, эторикоксиб и диклофенак натрия в дозе 1 мг/кг снижают выраженность отёка задних лап на 7-е сутки после разрешающей инъекции бычьего коллагена II типа.

ЭМГПС в дозе 25 мг/кг замедляет развитие симптомов артрита у мышей BALB/c при введении с 21 по 24 сутки после первой инъекции коллагена и усиливает действие НПВС, что проявляется в увеличении периода снижения тяжести артрита в группах животных, которым вводили комбинации НПВС и ЭМГПС, по сравнению группой животных с КИА, которым не вводили изучаемые средства. Так, усиление эффекта эторикоксиба проявляется в увеличении периода снижения тяжести артрита в сравнении с группой мышей с КИА, которым вводили растворитель ($p \leq 0,05$), до 17 суток против 3 суток при применении только эторикоксиба. Комбинация диклофенака натрия и ЭМГПС задерживала манифестацию симптомов артрита при ежедневном введении в течение 3 суток, тогда как диклофенак натрия такого действия не оказывал. Комбинации НПВС и ЭМГПС значимо повышали порог болевой чувствительности животных с КИА по сравнению с группой мышей с КИА, которым не вводили изучаемые средства, на 7-е сутки введения, тогда как НПВС при курсовом введении в дозе 1 мг/кг

не снижали выраженность гипералгезии у мышей с КИА. При этом порог болевой реакции животных с КИА, которым вводили комбинацию диклофенака натрия и ЭМГПС, был значимо выше, чем болевой порог реакции животных, которым вводили только диклофенак натрия. Необходимо отметить, что у мышей с КИА, которым вводили только НПВС, зарегистрирован локомоторный дефицит, чего не наблюдали в группах животных, которым вводили комбинации НПВС и ЭМГПС.

Со снижением выраженности симптомов КИА у мышей BALB/c, которым вводили НПВС, ЭМГПС и их комбинации, вероятно, связан и меньший дисбаланс активности ферментов антиоксидантной защиты по сравнению с группой мышей с КИА, которым вводили растворитель. Способность ЭМГПС усиливать эффективность НПВС мы объясняем его мембранопротекторным, антиоксидантным действием, а также его влиянием на активность фосфолипазы А₂, так как известно, что ЭМГПС снижает активность фосфолипазы А₂ при панкреатите у собак [25]. Комплексным механизмом цитопротекторного действия ЭМГПС предположительно обусловлен его хондропротекторный эффект, о котором судили по способности изучаемых средств уменьшать повышенный при КИА уровень маркера распада коллагена оксипролина в сыворотке крови мышей BALB/c с КИА на 21-е сутки после разрешающей инъекции бычьего коллагена II типа. Диклофенак натрия, в отличие от ЭМГПС, незначимо корригировал этот показатель, а эторикоксиб значимо повышал уровень оксипролина в сыворотке крови мышей BALB/c с КИА. Известно, что эторикоксиб влияет на микроструктуру и биомеханические свойства субхондральной кости и способствует потере её массы у мышей с моделью ранней стадии остеоартрита [26]. Применение ЭМГПС совместно с НПВС благоприятно влияет на концентрацию оксипролина в сыворотке крови мышей BALB/c с КИА: введение ЭМГПС совместно с диклофенаком натрия приводит к значимому снижению уровня маркера распада коллагена, с эторикоксибом — предупреждает повышение уровня оксипролина в сыворотке крови мышей BALB/c с КИА.

Заключение / Conclusion

Таким образом, комбинированное применение ЭМГПС с диклофенаком натрия и эторикоксибом повышает эффективность и безопасность этих НПВС на модели коллаген-индуцированного артрита у мышей BALB/c. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейших исследований эффектов ЭМГПС в комбинации с НПВС в малых дозах при артритах. Уменьшение терапевтических доз НПВС при применении совместно с ЭМГПС обеспечит эффективность НПВС и их большую безопасность, так как НП при использовании НПВС снижают качество жизни и даже представляют угрозу здоровью у отдельных категорий пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Иванова Е. А. — выполнение экспериментальной работы, анализ и интерпретация результатов, дизайн эксперимента, написание текста; *Васильчук А. Г.* — выполнение экспериментальной работы, анализ и интерпретация результатов; *Золотов Н. Н.* — дизайн, анализ и интерпретация результатов биохимической части исследования; *Воронина Т. А.* — постановка задачи, координация работы исследователей, редактирование текста.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

Ivanova EA — performance of experimental work, analysis and interpretation of results, experiment design, writing of the text; *Vasilchuk AG* — performance of experimental work, analysis and interpretation of results; *Zolotov NN* — design, analysis and interpretation of the results of the biochemical part of the study; *Voronina TA* — setting the task, coordination of the researchers' work, editing of the text.

Funding

The work was done without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Иванова Елена Анатольевна — к. фарм. н., в. н. с. лаборатории экспериментальной фармакологии боли ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: ivanova_ea@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-2051>
РИНЦ SPIN-код: 5005-0337

Васильчук Анастасия Геннадьевна — н. с. лаборатории экспериментальной фармакологии боли ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: vasilchuk_ag@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9079-1322>
РИНЦ SPIN-код: 5646-4635

Золотов Николай Николаевич — д. б. н., г. н. с. лаборатории клеточной биологии и патологии развития ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация
e-mail: zolotovnn@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3528-4659>
РИНЦ SPIN-код: 6886-3059

Elena A. Ivanova — PhD, Cand. Sci. (Pharm.), Leading Research Scientist of Laboratory of Experimental Pain Pharmacology of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: ivanova_ea@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-2051>
RSCI SPIN code: 5005-0337

Anastasia G. Vasilchuk — Research Scientist of Laboratory of Experimental Pain Pharmacology of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: vasilchuk_ag@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9079-1322>
RSCI SPIN code: 5646-4635

Nikolay N. Zolotov — PhD, Dr. Sci. (Biology), Chief Researcher of Laboratory of Cellular Biology and Developmental Pathology of Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation
e-mail: zolotovnn@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3528-4659>
RSCI SPIN code: 6886-3059

Воронина Татьяна Александровна — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, гл. науч. сотр. лаборатории фармакологии психических заболеваний, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: voronina_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>
РИНЦ SPIN-код: 5766-3452

Tatiana A. Voronina — PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Scientific Officer Laboratory of Pharmacology of Mental Diseases, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: voronina_ta@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>
RSCI SPIN code: 5766-3452

Список литературы / References

- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(приложение 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1-29. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
- Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения: рук. для врачей, преподавателей, науч. сотр. / под общ. ред. А.А. Баранова. М.: ВЕДИ, 2007. 368 с. [Alekseeva EI, Litvitskii PF. Juvenile Rheumatoid Arthritis: Etiology, Pathogenesis, Clinic, Diagnostic and Treatment Algorithms: A Guide for Physicians, Teachers, and Researchers. Ed by AA Baranova. Moscow: Vedit; 2007. (In Russ.)]. ISBN 978-5-94624-035-2
- Fosslien E. Cardiovascular complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Clin Lab Sci*. 2005 Autumn;35(4):347-85.
- Matsui H, Shimokawa O, Kaneko T, et al. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *J Clin Biochem Nutr*. 2011 Mar;48(2):107-11. doi: 10.3164/jcbn.10-79.
- Воронина Т.А. Мексидол: Основные нейрпсихотропные эффекты и механизм действия. *Фарматека*. 2009;180(6):35-38. [Voronina TA. Mexidol: main neuropsychotropic effects and mechanisms of action. *Farmateka*. 2009;180(6):35-38. (In Russ.)].
- Иванова Е.А., Васильчук А.Г., Матюшкин А.И., Воронина Т.А. Влияние комбинированного применения мексидола с диклофенаком натрия на выраженность экссудативного воспаления у крыс при превентивном десятидневном пероральном введении. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(1):14-19. [Ivanova EA, Vasilchuk AG, Matyushkin AI, Voronina TA. Effect of the combination of mexidol and diclofenac sodium on exudative inflammation in rats after ten-day preventive oral administration. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(1):14-19. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2022-1-14-19.
- Иванова Е.А., Васильчук А.Г., Матюшкин А.И., Воронина Т.А. Усиление противовоспалительного и анальгетического эффекта диклофенака натрия при его применении в комбинации с мексидолом в эксперименте на грызунах. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(7):22-26. [Ivanova EA, Vasilchuk AG, Matyushkin AI, Voronina TA. Enhancement of the anti-inflammatory and analgesic effect of diclofenac sodium in combination with mexidol. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and clinical pharmacology*. 2020;83(7):22-26. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-7-22-26.
- Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Васильчук А.Г., Воронина Т.А. Способность мексидола усиливать антиэкссудативное действие диклофенака натрия и этиорикоксиба на модели каррагенанового отека у крыс и мышей. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2021;76(2):61-66. [Ivanova EA, Matyushkin AI, Vasilchuk AG, Voronina TA. Ability of mexidol to enhance antixudative effect of diclofenac sodium and etoricoxib in rats and mice with carrageenan-induced edema. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya. = Moscow university biological sciences bulletin*. 2021;76(2):61-66. (In Russ.)].
- Иванова Е.А., Васильчук А.Г., Матюшкин А.И., Воронина Т.А. Изучение влияния этилметилгидроксипиридина сукцината на эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов при висцеральной и соматической боли в эксперименте на мышах и крысах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(12):124-132. [Ivanova EA, Vasilchuk AG, Matyushkin AI, Voronina TA. Investigation of the effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate on the effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for visceral and somatic pain in mice and rats. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(12):124-132. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro2023123121124.
- Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Васильчук А.Г., Воронина Т.А. Анальгетический эффект гимантана в сравнении с диклофенаком при наружном применении и внутривенном введении на модели послеоперационной боли у крыс. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):5-11. [Ivanova EA, Matyushkin AI, Vasilchuk AG, Voronina TA. Analgesic effect of externally applied and/or intraperitoneal hemantane and diclofenac in rats with postoperative pain. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):5-11. (In Russ.)]. doi: 10.17116/pain2024220115.
- Васильчук А.Г., Иванова Е.А., Матюшкин А.И., и др. Влияние ингибиторов циклооксигеназы этиорикоксиба и диклофенака натрия, а также их комбинаций с мексидолом на артериальное давление и гематологические показатели у крыс. *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология*. 2022;77(1):22-28. [Vasilchuk AG, Ivanova EA, Matyushkin AI, et al. Effect of cyclooxygenase inhibitors etoricoxib and diclofenac sodium and their combinations with mexidol on arterial pressure and hematological indices in rats. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya. = Moscow university biological sciences bulletin*. 2022;77(1):22-28. (In Russ.)].
- Иванова Е.А., Васильчук А.Г., Воронина Т.А. Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на вызванные ингибиторами циклооксигеназы повреждения слизистой оболочки желудка у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2024;87(5):27-31. [Ivanova EA, Vasilchuk AG, Voronina TA. The effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate on cyclooxygenase inhibitor-induced gastric mucosa damage in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and clinical pharmacology*. 2024;87(5):27-31. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2024-87-5-27-31.
- Brand DD, Latham KA, Rosloniec EF. Collagen-induced arthritis. *Nat Protoc*. 2007;2(5):1269-75. doi: 10.1038/nprot.2007.173.
- Augello A, Tasso R, Negrini SM, et al. Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr;56(4):1175-86. doi: 10.1002/art.22511.
- Yang P, Qian F, Zhang M, et al. Zishen Tongluo formula ameliorates collagen-induced arthritis in mice by modulation of Th17/Treg balance. *J Ethnopharmacol*. 2020 Mar 25;250:112428. doi: 10.1016/j.jep.2019.112428.
- Mosley GE, Wang M, Nasser P, et al. Males and females exhibit distinct relationships between intervertebral disc degeneration and pain in a rat model. *Sci Rep*. 2020 Sep 15;10(1):15120. doi: 10.1038/s41598-020-72081-9.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. [Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Part one. Moscow: Grif and K, 2012. (In Russ.)].
- Kivirikko KI, Liesmaa M. A colorimetric method for determination of hydroxyproline in tissue hydrolysates. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;11(2):128-133. doi: 10.3109/00365315909060420.
- Латюшин Я.В., Павлова В.И., Мамылина Н.В. Динамика антиоксидантных ферментов в костном мозге животных на фоне коррекции церулоплазмином при действии эмоционально-болевого и гипокинетического стресса. *Вестник Челябинского государственного педагогического университета*. 2009;12:319-236. [Latyushin YV, Pavlova VI, Mamylyna NV. Antioxidant enzymes dynamics in the bone marrow of animals against the background of the correction of ceruloplasmin by the action of emotional-painful and hypokinetic stress. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta = Chelyabinsk State Pedagogical University*. 2009;12:319-236. (In Russ.)].
- Разыграев А.В. Метод определения глутатионпероксидазной активности с использованием пероксида водорода и 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной кислоты). *Клинико-лабораторный консилиум*. 2004;4:

- 19-22. [Razygraev AV. Method of Determination of Glutathione Peroxidase Activity Using Hydrogen Peroxide and 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid). *Kliniko-Laboratornyi Konsilium*. 2004;4:19-22. (In Russ.)].
21. Туш Е.В., Елисеева Т.И., Халецкая О.В., и др. Маркеры состояния экстрацеллюлярного матрикса и методы их исследования (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2019;11(2):133-149. [Tush EV, Eliseeva TI, Khaletskaya OV, et al. Extracellular matrix markers and methods for their study (review). *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2019;11(2):133-149. (In Russ.)]. doi: 10.17691/stm2019.11.2.20.
22. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функций клетки [Текст] : Пер. с англ. / под ред. и с предисл. акад. А. А. Баева и д-ра хим. наук Я. М. Варшавского. Москва : Мир, 1974. 956 с. [Lehninger A. Biochemistry : the molecular basis of cell structure and function. Ed by Baeva AA, Varshavskogo YaM. Moscow: Mir; 1974. (In Russ.)].
23. Луцкий М.А., Куксова Т.В., Смелянец М.А., Лушникова Ю.П. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты в процессе жизнедеятельности организма. *Успехи современного естествознания*. 2014;(12 часть 1):20-23. [Lutskii MA, Kuksova TV, Smelyanets MA, Lushnikova YuP. Antioxidant defense system activity in life processes of the organism. *Uspekhii sovremennogo estestvoznaniya*. 2014;(12 часть 1):20-23. (In Russ.)].
24. Liu L, Luo P, Yang M, et al. The role of oxidative stress in the development of knee osteoarthritis: A comprehensive research review. *Front Mol Biosci*. 2022 Sep 20;9:1001212. doi: 10.3389/fmolb.2022.1001212.
25. Власов А.П., Трофимов В.А., Березин В.А., и др. Модификация обмена липидов при панкреатите под влиянием мексидола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003;66(1):40-45. [Vlasov AP, Trofimov VA, Berezin VA, et al. Mexidol modifies lipid metabolism in animals with experimental pancreatitis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. = *Experimental and clinical pharmacology*. 2003;66(1):40-45. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2003-66-1-40-45.
26. Liu B, Ji C, Shao Y, et al. Etoricoxib decreases subchondral bone mass and attenuates biomechanical properties at the early stage of osteoarthritis in a mouse model. *Biomed Pharmacother*. 2020 Jul;127:110144. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110144.



Экспериментальное обоснование *in vivo* методики оценки субстратов и модуляторов активности белка-транспортера BCRP

Поветко М. И., Мыльников П. Ю., Шулькин А. В., Якушева Е. Н.

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. BCRP (human breast cancer resistance protein — белок резистентности рака молочной железы человека) (ABCG2, MXR; ABCP) — эффлюксный АТФ-зависимый белок-транспортер, играющий важную роль в фармакокинетике широкого спектра лекарственных веществ. Для повышения безопасности проводимой терапии и прогнозирования развития фармакокинетических межлекарственных взаимодействий международные регуляторные органы рекомендуют тестировать лекарственные вещества на принадлежность к субстратам и ингибиторам BCRP. На доклиническом этапе исследования проводятся в основном *in vitro* на линиях клеток гиперэкспрессирующих BCRP.

Цель исследования. Разработать и экспериментально обосновать методику тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам и модуляторам активности BCRP в опытах *in vivo*.

Материалы и методы. В исследовании использовали 6 половозрелых самцов кроликов породы Советская Шиншилла, массой 3000–4000 г. В качестве классического субстрата BCRP выбрали сульфасалазин, который вводили внутривентрикулярно в дозе 125 мг/кг. Для оценки его фармакокинетики у животных после введения сульфасалазина из ушной вены забирали кровь через — 0,25 ч; 0,5 ч; 1 ч; 1,5 ч; 2 ч; 3 ч; 5 ч; 8 ч; 12 ч; 24 ч. В качестве известного ингибитора транспортера применяли кверцетин, который вводили животным внутривентрикулярно в дозе 100 мг/кг однократно и курсом (25 мг/кг) 7 дней один раз в день. После однократного и курсового введения кверцетина животным вновь вводили сульфасалазин и оценивали его фармакокинетику. Концентрацию сульфасалазина в плазме крови анализировали методом ВЭЖХ-МС/МС. Фармакокинетические параметры рассчитывали модельнонезависимым методом. Достоверности различий оценивали дисперсионным анализом исходя из логнормального распределения данных.

Результаты. При однократном введении ингибитора BCRP кверцетина кроликам из всех протестированных фармакокинетических параметров сульфасалазина достоверно повышалась только C_{max} , а остальные показатели (AUC_{0-7} ; $AUC_{0-\infty}$ и $T_{1/2}$) достоверно не изменялись ($p > 0,05$). При курсовом введении ингибитора BCRP наблюдали достоверное увеличение значений C_{max} в 3,1 раза, AUC_{0-7} и $AUC_{0-\infty}$ в 2,81 раза ($p = 0,0048^{**}$) и в 2,49 раза ($p = 0,0192^*$) соответственно субстрата транспортера сульфасалазина, что свидетельствует о снижении активности BCRP. Ингибирование при этом зависит от длительности введения кверцетина, что подтверждается достоверным различием фармакокинетических параметров между сериями однократного и курсового введения вещества ($p < 0,05$).

Заключение. Разработана и экспериментально обоснована оригинальная методика тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам и модуляторам активности BCRP в экспериментах *in vivo* с использованием в качестве тест-системы кроликов-самцов породы Советская Шиншилла, в качестве субстрата транспортера — сульфасалазина (125 мг/кг), а его ингибитора — кверцетина при однократном (100 мг/кг) и курсовом (25 мг/кг 7 дней) введении.

Ключевые слова: BCRP; кролики; субстрат; ингибитор; фармакокинетика; сульфасалазин; кверцетин

Для цитирования:

Поветко М. И., Мыльников П. Ю., Шулькин А. В., Якушева Е. Н. Экспериментальное обоснование *in vivo* методики оценки субстратов и модуляторов активности белка-транспортера BCRP. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(1):49–57. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-49-57>. EDN: QHCTTI

Поступила: 12.12.2025. **В доработанном виде:** 20.02.2026. **Принята к печати:** 10.03.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

Experimental substantiation of *in vivo* methods for evaluating substrates and modulators of BCRP transporter protein activity

Mariya I. Povetko, Pavel Yu. Mylnikov, Aleksey V. Shchulkin, Elena N. Yakusheva
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Abstract

Relevance. BCRP (Human Breast Cancer Resistance Protein) (ABCG2, MXR; ABCP) is an efflux ATP-dependent transporter protein that plays a crucial role in the pharmacokinetics of a wide range of drugs. To enhance therapeutic safety and predict potential pharmacokinetic drug-drug interactions, international regulatory bodies recommend testing medicinal substances for their affiliation with substrates and inhibitors of BCRP. Preclinical studies are primarily conducted using cell lines that overexpress BCRP *in vitro*.

Objective. The aim was to develop and experimentally validate a methodology for assessing medicinal substances as substrates or modulators of BCRP activity *in vivo*.

Materials and methods. Six sexually mature male rabbits of the Soviet Chinchilla breed, weighing between 3000 g and 4000 g, were used in this study. Sulphasalazine was chosen as the classical substrate for BCRP and was administered intragastrically at a dose of 125 mg/kg. Pharmacokinetic evaluation involved blood sampling from ear veins at time points 0.25 h; 0.5 h; 1 h; 1.5 h; 2 h; 3 h; 5 h; 8 h; 12 h; and 24 h post-administration. Quercetin, known as a potent inhibitor of the transporter, was also administered either as a single dose (100 mg/kg) or chronically (25 mg/kg daily for seven days). After both acute and chronic quercetin administration, sulphasalazine was reintroduced, and its pharmacokinetics were assessed again. Plasma concentrations of sulphasalazine were analyzed by HPLC-MS/MS. Model-independent methods were employed to calculate pharmacokinetic parameters. Differences among groups were evaluated via analysis of variance, assuming a log-normal distribution of data.

Results. With a single administration of the BCRP inhibitor quercetin to rabbits, of all the tested pharmacokinetic parameters of sulphasalazine, only C_{max} significantly increased, while the remaining parameters (AUC_{0-7} ; $AUC_{0-\infty}$ and $T_{1/2}$) did not significantly change ($p > 0,05$). With the course administration of the BCRP inhibitor, a significant increase in C_{max} values was observed by 3.1 times, AUC_{0-7} and $AUC_{0-\infty}$ by 2.81 times ($p = 0,0048^{**}$) and 2.49 times ($p = 0,0192^*$), respectively, of

the sulfasalazine transporter substrate, indicating a decrease in BCRP activity. In this case, inhibition depends on the duration of quercetin administration, which is confirmed by a significant difference in pharmacokinetic parameters between a series of single and course injections of the substance ($p < 0.05$).

Conclusion. An original method has been developed and experimentally validated for testing medicinal compounds as substrates or modulators of BCRP activity in vivo using male Soviet Chinchilla rabbits as test subjects, with sulphasalazine (125 mg/kg) serving as the transporter substrate and quercetin (administered either as a single dose of 100 mg/kg or as a course of 25 mg/kg/day for seven days) as the inhibitor.

Keywords: BCRP; rabbits; substrate; inhibitor; pharmacokinetics; sulfasalazine; quercetin

For citations:

Povetko MI, Mylnikov PYu, Shchulkin AV, Yakusheva EN. Experimental substantiation of *in vivo* methods for evaluating substrates and modulators of BCRP transporter protein activity. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2026;(1):49–57. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-49-57>. EDN: QHCTPI

Received: 12.12.2025. **Revision received:** 20.02.2026. **Accepted:** 10.03.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

BCRP (breast cancer resistance protein — белок резистентности рака молочной железы) (ABCG2, MXR; ABCP) — эффлюксный АТФ-зависимый белок-транспортёр, в норме локализующийся в различных гистогематических барьерах, таких как гематоэнцефалический, плацентарный и гематотестикулярный барьеры [1]. Транскрипты белка были обнаружены в тонком и толстом кишечнике, печени, почках, желчных протоках и ряде других органов. Подобное расположение подтверждает его участие в процессах всасывания, распределения и выведения лекарственных веществ, которые относятся к его субстратам [2, 3].

Данный белок обладает широкой субстратной специфичностью и способен переносить многочисленный ряд лекарственных препаратов: митоксантрон, метотрексат, сульфасалазин, розувастатин и т. д. [2–4]. Некоторые из этих соединений могут существенно влиять на его функциональную активность, так в настоящее время изучены следующие ингибиторы белка-транспортёра (кверцетин, резерпин, нимодипин, омепразол и др.) [2, 3]. Активно разрабатываются индукторы BCRP [2, 3, 5].

При совместном назначении субстрата и ингибитора BCRP концентрация субстрата в крови повышается, что, в свою очередь, сопровождается развитием нежелательных лекарственных реакций [6]. Например, одновременное назначение сульфасалазина и антагониста нейрокинина I ролапиданта может привести к увеличению всасывания сульфасалазина из тонкого кишечника, а вследствие этого, к уменьшению количества препарата в просвете кишечника и снижению терапевтической эффективности при лечении болезни Крона. К тому же повышение концентрации субстрата в плазме крови в этом случае может вызвать увеличение частоты проявления системных побочных эффектов [7].

Учитывая вышеизложенное, для повышения эффективности и безопасности проводимой терапии, прогнозирования развития фармакокинетических межлекарственных взаимодействий ведущие мировые регуляторные органы рекомендуют тестировать лекарственные вещества на принадлежность к субстратам и ингибиторам BCRP, а также других клинически значимых транспортёров (Pgp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2) [8, 9].

Согласно международным рекомендациям, первоначально подобные исследования проводят *in vitro* на линии клеток гиперэкспрессирующих BCRP. А затем при положительном результате рекомендуется проводить клинические исследования без проведения тестирования на лабораторных животных. Однако данный подход не учитывает не прямое действие лекарственных веществ на транспортёры, в частности, влияние на уровень экспрессии гена, кодирующего транспортёр, что показывает увеличение или уменьшение его синтеза, с чем может быть связано изменение его количества и функциональной активности. Например, явление индукции транспортёров невозможно установить в опытах *in vitro*, подобных рекомендаций в существующих руководствах нет. Такое влияние можно оценить только в опытах *in vivo* на экспериментальных животных при курсовом введении тестируемого препарата [10].

Поэтому необходимо разработать адекватную воспроизводимую экспериментальную методику, позволяющую оценивать принадлежность лекарственных веществ к субстратам и модуляторам активности BCRP в опытах *in vivo*.

Учитывая схожесть аминокислотного состава BCRP у человека и кроликов, возможность многократного забора крови у одного животного и планирование дизайна эксперимента по аналогии с клиническим исследованием, биоэтические проблемы при использовании большого количества крыс и мышей, предшествующий опыт исследований *in vivo*, именно кролики были выбраны в качестве удобной и адекватной тест-системы в настоящем исследовании [11, 12].

Цель / Objective — разработать и экспериментально обосновать методику тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам и модуляторам активности BCRP в опытах *in vivo*.

Материалы и методы / Materials and Methods

В исследовании использовали 6 половозрелых самцов кроликов породы Советская Шиншилла, массой 3000–4000 г.

Кроликов содержали в условиях стандартной экспериментальной биологически чистой комнаты вивария ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, с системой «чистого» и «грязного» коридоров и автоматической

сменной дневного и ночного периода. В помещении с животными поддерживалась температура 21–24 °С и влажность 55–65 %, при как минимум 12-кратной смене воздушного объёма в час.

Исследования выполняли в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики (Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств») [13].

Выполняемые эксперименты были одобрены комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 11 от 29.01.2018 г.).

По окончании эксперимента животным производилась эвтаназия путём передозировки средств для наркоза в соответствии с СОП вивария ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (внутримышечным введением золетила в дозе 30 мг/кг массы и ксилазина в дозе 20 мг/кг массы с помощью стерильного одноразового шприца объёмом 2 мл).

Дизайн исследования. Исследование выполнено в последовательном эксперименте на 6 кроликах самцах. Для оценки принадлежности веществ к субстратам и ингибиторам BCRP в качестве субстрата использовали сульфасалазин, а ингибитора — кверцетин.

Сульфасалазин и кверцетин были выбраны как классические вещества с доказанной субстратной принадлежностью (первое) и ингибирующей активностью (второе), а также мало выраженными системными побочными эффектами при пероральном введении, связанными с плохим всасыванием из кишечника, что могло бы повлиять на результаты эксперимента.

Для оценки принадлежности тестируемого вещества к субстратам BCRP следует сравнить его ключевые фармакокинетические параметры, связанные с концентрацией в крови (C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$), на фоне введения ингибитора с исходными. Если 90 % ДИ отношения средних геометрических указанных параметров достоверно увеличился более чем на 25 %, то тестируемое вещество является субстратом изучаемого транспортёра.

Для оценки принадлежности тестируемого вещества к ингибиторам транспортёра в эксперименте *in vivo* выбирают известный субстрат BCRP. В настоящем исследовании мы использовали сульфасалазин, а тестируемое вещество вводят однократно и/или курсом перед вторым введением сульфасалазина. Если 90 % ДИ отношения средних геометрических величин фармакокинетических параметров сульфасалазина (C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$) достоверно выходит за пределы 0,80–1,25 в сторону увеличения по сравнению с исходными, то тестируемое вещество — ингибитор изучаемого транспортёра, если 90 % ДИ ниже данного диапазона — то индуктор.

В ходе эксперимента в 1-й серии исследования животным внутривенно (в/ж) вводили классический субстрат BCRP — сульфасалазин («Сульфасалазин», 500 мг, ООО «Озон», Россия) в дозе 125 мг/кг [14]. Затем из

краевой вены уха кроликов забирали образцы крови в количестве 1 мл в гепаринизированные центрифужные пробирки объёмом 15 мл в следующие временные точки — 0,25 ч; 0,5 ч; 1 ч; 1,5 ч; 2 ч; 3 ч; 5 ч; 8 ч; 12 ч; 24 ч. После чего образцы центрифугировали (центрифуга «Elmi CM 6M», Латвия (1750 g, 10 мин) для получения плазмы крови, которую замораживали при –80 °С до выполнения количественного анализа (серия 1 — в/ж введение сульфасалазина).

После отмывочного периода продолжительностью 7 дней, необходимого для полного выведения сульфасалазина и восстановления животных после забора крови [15] следовала 2-я серия эксперимента, состоящая из двух этапов. Изначально животным однократно вводили классический ингибитор BCRP — кверцетин («Кверцетин», 25 мг, «Эвалар», Россия) в дозировке 100 мг/кг и через 30 мин повторно вводили сульфасалазин в той же дозе и забирали кровь у животных в тех же временных точках (рис. 1).

Далее также следовал отмывочный период, после которого начинали курсовое введение кверцетина в дозировке 25 мг/кг в течение 7 дней. На 7-й день животным вводили кверцетин — 25 мг/кг и через 30 мин сульфасалазин в дозе 125 мг/кг и забирали кровь у животных в тех же 10 временных точках.

Количественный анализ сульфасалазина в полученных образцах плазмы крови осуществляли методом ВЭЖХ-МС/МС при помощи ВЭЖХ «Ultimate 3000» («ThermoFisher», США), оснащённого автосемплером, и масс-спектрометра TSQ Fortis («ThermoFisher», США) по ранее разработанной и валидированной методике [16].

Пробоподготовка заключалась в осаждении белков плазмы после разморозки проб путём добавления к 200 мкл образца 600 мкл смеси метанола с валсартаном (внутренний стандарт) в концентрации 100 нг/мл. Затем пробы встряхивали 5 мин на встряхивателе (Vortex (Heidolph Instruments GmbH & Co KG, Германия)), центрифугировали 10 мин при 21000 g и 4 °С (центрифуга Avanti® JXN-30 (Beckman Coulter Inc., США). Супернатант переносили в вials и помещали в автосамплер, объём инъекции — 100 мкл.

Условия хроматографического анализа были следующие: колонка Luna Omega 3 мкм Polar C18 50×2.1, 3 μm, предколонка аналогичного типа — C18 3 мкм. Температура разделения — 35 °С, скорость потока — 0,3 мл/мин. Применяли градиентный режим элюирования (соотношение 0,1 % раствор муравьиной кислоты/метанол): 0,0 мин — 60/40 %, 0,3 мин — 15/85 %, 4 мин — 1/99 %, 6 мин — 60/40 %, 8 мин — 60/40 %. Использовали режим негативной ионизации. Метод детектирования — tandemная масс-спектрометрия. Температура ион-транспортующего капилляра — 300 °С, температура испарителя — 350 °С. Фрагментирующий газ — аргон с потоком 2 mTorr (mTorr), фрагментация в источнике составила 10В. Объём инъекции — 10 мкл, время анализа — 8 минут.

Методика была валидирована по параметрам: селективность, нижний предел количественного опре-

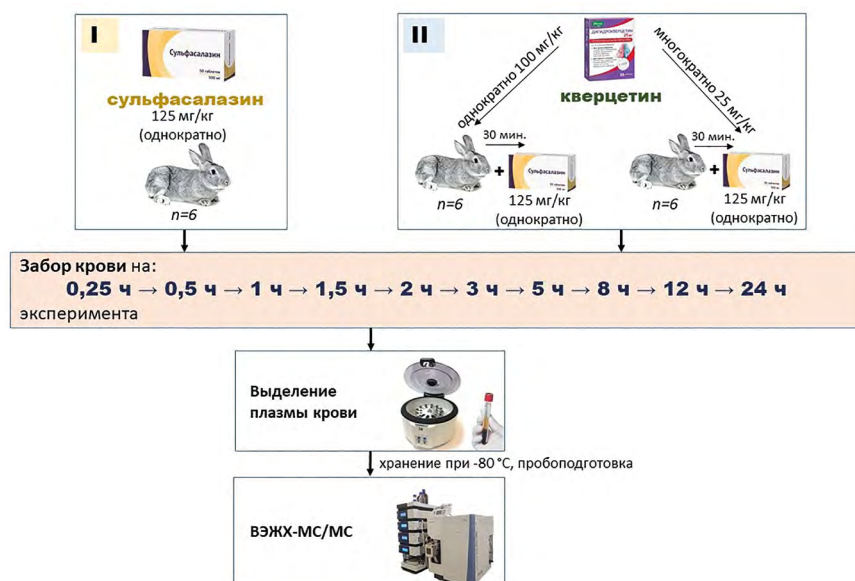


Рис. 1. Схема выполнения экспериментов для 1- и 2-й серий исследований

Fig. 1. Diagram of the experimental setup for series 1 and 2 of the studies

Источник: Поветко М. И. и соавт., 2025.

Source: Povetko MI et al., 2025.

деления, линейность, правильность, прецизионность, эффект переноса, стабильность, матричный эффект и эффект извлечения.

Согласно полученным концентрациям субстрата строили фармакокинетические кривые. Далее модельно-независимым методом рассчитывали следующие фармакокинетические параметры сульфасалазина: C_{\max} — максимальная концентрация (нг/мл); AUC_{0-t} — площадь под фармакокинетической кривой концентрация—время от нуля до времени последнего забора крови (нг×ч/мл) (рассчитывали методом трапеций); $AUC_{0-\infty}$ — площадь под фармакокинетической кривой концентрация—время от нуля до бесконечности (нг×ч/мл); $T_{1/2}$ — период полувыведения (ч).

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью программ офисного пакета «Microsoft Office XP» и программы GraphPad Prism 10.0 (GraphPad Software, Inc., США). Для определения статистически значимых различий в группах использовали дисперсионный анализ (ANOVA), сравнение групп с контролем выполняли методом Тьюки. Полученные результаты представлены в виде среднего геометрического и его 90 % доверительного интервала. Дополнительно рассчитывали двухсторонний 90 % доверительный интервал (ДИ) отношения средних геометрических фармакокинетических параметров сульфасалазина. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Полученные результаты представлены на рис. 2 и в табл. 1–3.

Из представленных данных видно, что в серии контроля (исходные данные) у кроликов сульфасалазин медленно всасывается и достигает C_{\max} к 5 часам, при этом он также медленно выводится и сохраняется в системном кровотоке до 24 часов.

Однократное введение кверцетина достоверно повышало значение C_{\max} сульфасалазина в 1,62 раза (90 % ДИ отношения средних геометрических 1,12–2,35; $p = 0,0418$), остальные изучаемые фармакокинетические параметры AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и $T_{1/2}$ достоверно не изменялись ($p > 0,05$). Полученные данные показывают увеличение концентрации сульфасалазина в крови и свидетельствуют о повышении скорости всасывания сульфасалазина после однократного введения кверцетина, что характеризует ингибирование эффлюксного транспортёра BCRP (табл. 1).

После курсового внутрижелудочного введения кверцетина в течение 7 дней C_{\max} сульфасалазина увеличивалась в 3,1 раза (90 % ДИ отношения средних геометрических 1,97–4,90; $p = 0,0032$), AUC_{0-t} в 2,81 раза (90 % ДИ отношения средних геометрических 1,78–4,45; $p = 0,0048$) и $AUC_{0-\infty}$ в 2,49 раза (90 % ДИ отношения средних геометрических 1,42–4,38; $p = 0,0192$) (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о значительном увеличении концентрации сульфасалазина в крови, ускорении скорости и степени его всасывания после курсового введения кверцетина, что характеризует ингибирование BCRP.

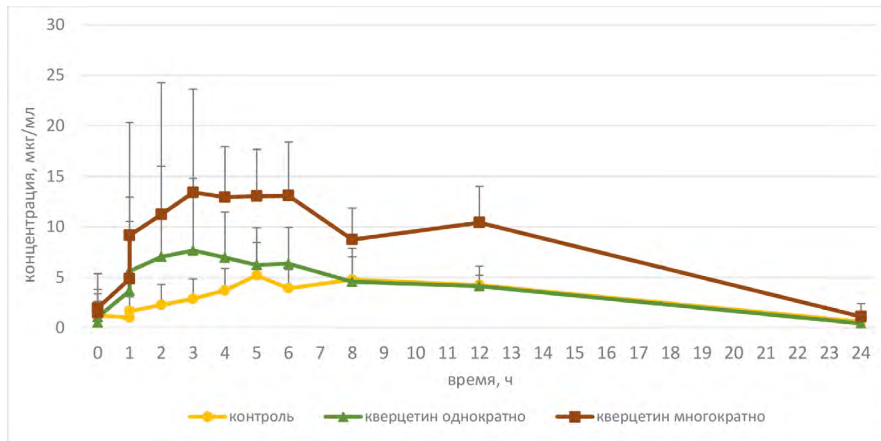


Рис. 2. Усреднённые фармакокинетические кривые «концентрация–время» сульфасалазина (125 мг/кг) в серии контроля, после однократного (100 мг/кг) и курсового (25 мг/кг) введения кверцетина
Fig. 2. Averaged pharmacokinetic "concentration-time" curves of sulfasalazine (125 mg/kg) in the control series, after a single dose (100 mg/kg) and a course dose (25 mg/kg) of quercetin administration.

Источник: Поветко М. И. и соавт., 2025.
Source: Povetko MI et al., 2025.

Таблица 1

Усреднённые фармакокинетические параметры сульфасалазина (125 мг/кг) у кроликов до и после однократного введения кверцетина в дозе 100 мг/кг массы (среднее геометрическое и его 90 % ДИ)

Table 1

Average pharmacokinetic parameters of sulfasalazine (125 mg/kg) in rabbits before and after a single administration of quercetin at a dose of 100 mg / kg body weight (Geom Mean and its 90 % CI)

Параметры фармакокинетики	Исходные значения (контроль)	Значения после однократного введения кверцетина	90 % ДИ отношения средних геометрических
C_{max} , нг/мл	6210,64 (2675,04; 6808,39)	11588,02 (3728,69; 19292,47)	1,12–2,35; $p = 0,0418^*$
AUC_{0-t} , нг×ч/мл	67464,71 (33360,54; 106560,79)	90389,18 (42928,82; 130291,55)	0,997–1,62; $p = 0,1038$
$AUC_{0-\infty}$, нг×ч/мл	80459,95 (45852,07; 171624,87)	93549,85 (43095,50; 133729,29)	0,71–1,70; $p = 0,8168$
$T_{1/2}$, ч	6,35 (2,78; 38,33)	4,3 (2,0; 5,43)	0,23–1,84; $p = 0,5334$

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверные различия с показателями контроля.
Note: * — $p < 0.05$ — significant differences with control values.

Таблица 2

Усреднённые фармакокинетические параметры сульфасалазина (125 мг/кг) у кроликов до и после курсового введения кверцетина в дозе 25 мг/кг массы в течение 7 дней (среднее геометрическое и его 90 % ДИ)

Table 2

Average pharmacokinetic parameters of sulfasalazine (125 mg/kg) in rabbits before and after a course of quercetin administration at a dose of 25 mg / kg body weight for 7 days (Geom Mean and its 90 % CI)

Параметры фармакокинетики	Исходные значения (контроль)	Значения после курсового введения кверцетина	90 % ДИ отношения средних геометрических
C_{max} , нг/мл	6210,64 (2675,04; 6808,39)	20189,65 (14312,4; 34034,29)	1,97–4,90; $p = 0,0032^{**}$
AUC_{0-t} , нг×ч/мл	67464,71 (33360,54; 106560,79)	192025,97 (144401,64; 228023,01)	1,78–4,45; $p = 0,0048^{**}$
$AUC_{0-\infty}$, нг×ч/мл	80459,95 (45852,07; 171624,87)	203322,99 (158898,94; 264936,49)	1,42–4,38; $p = 0,0192^*$
$T_{1/2}$, ч	6,35 (2,78; 38,33)	4,83 (2,55; 8,77)	0,25–1,86; $p = 0,5884$

Примечания: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — достоверные различия с показателями контроля.
Notes: * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$ — significant differences with control values.

Более выраженные изменения концентрации субстрата белка-транспортёра после курсового введения кверцетина доказывают, что для выявления ингибирующего эффекта тестируемого препарата предпочтительно использование его курсового, а не однократного введения (рекомендуемый курс 7 дней) для более значимого изменения активности BCRP.

$T_{1/2}$, характеризующий выведение сульфасалазина, ни после однократного, ни после многократного введения кверцетина не изменялся.

Сопоставление однократного и курсового введения ингибитора BCRP кверцетина наглядно демонстрирует зависимость изменения фармакокинетических параметров, определяющих концентрацию вещества-субстрата в крови, не только от дозы, но и длительности введения исследуемого вещества в качестве предполагаемого ингибитора (табл. 3).

C_{max} при курсовом введении в сравнении с однократным достоверно увеличивалась в 1,91 раза (90 % ДИ отношения средних геометрических 1,18–3,13; $p = 0,0386$), AUC_{0-t} — в 2,12 раза (90 % ДИ отношения средних геометрических 1,44–3,39; $p = 0,0106$), $AUC_{0-\infty}$ — в 2,17 раза (90 % ДИ отношения средних геометрических 1,28–3,99; $p = 0,0127$). При этом $T_{1/2}$ также статистически значимо не изменялся.

Обсуждение/ Discussion

Сульфасалазин, выбранный в качестве субстрата для разработки и экспериментального обоснования методики оценки принадлежности тестируемых веществ к субстратам и модуляторам активности BCRP, обладает высоким аффинитетом к данному белку-транспортёру [17]. Сульфасалазин считается селективным субстратом BCRP, т. к. в его трансмембранном переносе не участвуют другие ABC-транспортёры — P-гликопротеин и MRP2 [18–20]. При этом, в отличие от ряда иных высокоселективных субстратов (митоксантрон, ме-

тотрексат), для него не характерны цитотоксические свойства и высокая частота проявления системных побочных эффектов, которые способны оказать влияние на активность транспортёра [21]. Перечисленные характеристики делают его оптимальным кандидатом-субстратом для экспериментального обоснования, указанной выше методики, в опытах *in vivo*.

Кверцетин — селективный ингибитор, обладающий низкой себестоимостью и малым количеством побочных эффектов, в отличие от иных ингибиторов, рекомендуемых для исследований (лапатиниб, gefитиниб, рабепразол) [22]. В сравнении с куркумином, другим пищевым биологически активным продуктом, данное вещество имеет большую ингибирующую активность: IC_{50} куркумина = 1,6 мкМ; IC_{50} кверцетина = 0,6 мкМ [21, 22].

Таким образом, выбранные для разработки и экспериментального обоснования методики вещества являются оптимальными, селективными и безопасными при однократном и курсовом использовании у лабораторных животных. При анализе данных литературы подобное сочетание субстрата и ингибитора в экспериментах показало возможность его использования у крыс и собак породы бигль [22, 23], однако авторы применяли другие дозы, однократное введение кверцетина и целью их работы было подтвердить ингибирующее влияние кверцетина в экспериментах *in vivo*.

Полученные нами результаты выявили наличие у кверцетина ингибирующей способности в отношении белка-транспортёра BCRP в экспериментах *in vivo* у кроликов и согласуются с полученным ранее результатом на других видах животных. Подобная ингибирующая активность в целом отмечается для ряда флавоноидов (гесперидин; акацетин; кампферол и т. д.), что можно связать со схожими свойствами и структурой у данной группы соединений [24].

Значимое снижение активности белка-транспортёра наблюдалось как при однократном (100 мг/кг), так и при курсовом введении кверцетина в дозировке 25 мг/кг,

Таблица 3

Сравнение усреднённых фармакокинетических параметров сульфасалазина (125 мг/кг) у кроликов после однократного (100 мг/кг массы) и курсового (25 мг/кг массы) введения кверцетина в течение 7 дней (среднее геометрическое и его 90 % ДИ)

Table 3

Comparison of the average pharmacokinetic parameters of sulfasalazine (125 mg/kg) in rabbits after a single (100 mg/kg body weight) and course (25 mg/kg body weight) administration of quercetin for 7 days (Geom Mean and its 90 % CI)

Параметры фармакокинетики	Значения после однократного введения кверцетина	Значения после курсового введения кверцетина	90 % ДИ отношения средних геометрических
C_{max} , нг/мл	11588,02 (3728,69; 19292,47)	20189,65 (14312,4; 34034,29)	1,18–3,13; $p = 0,0386^*$
AUC_{0-t} , нг×ч/мл	90389,18 (42928,82; 130291,55)	192025,97 (144401,64; 228023,01)	1,44–3,39; $p = 0,0106^*$
$AUC_{0-\infty}$, нг×ч/мл	93549,85 (43095,50; 133729,29)	203322,99 (158898,94; 264936,49)	1,28–3,99; $p = 0,0127^*$
$T_{1/2}$, ч	4,3 (2,0; 5,43)	4,83 (2,55; 8,77)	0,53–2,11; $p = 0,9608$

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверные различия между сериями однократного и курсового введения кверцетина.

Note: * — $p < 0.05$ — significant differences between the single-dose and course-dosed quercetin administration series.

но было достоверно более выражено для большего количества фармакокинетических параметров при курсовом применении в течение 7 дней по сравнению с серией однократного применения ингибитора.

При этом обращает на себя внимание достоверное изменение параметров C_{max} и AUC, которые характеризуют его концентрацию в крови, скорость и степень всасывания вещества, в то время как $T_{1/2}$, показывающий выведение препарата, не изменился, что согласуется с данными других исследований [22].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ингибирование BCRP развивается, в основном, на уровне ЖКТ. Вероятнее всего это связано с низкой биодоступностью кверцетина [25] и как следствие с тем, что в системном кровотоке его концентрация недостаточна для ингибирования белка-транспортёра в других органах и тканях.

Заключение / Conclusion

В ходе исследования была разработана и экспериментально обоснована оригинальная методика тестирования лекарственных веществ на принадлежность к субстратам и модуляторам активности белка-транспортёра BCRP с использованием в качестве тест-системы кроликов-самцов породы «Советская Шиншилла», в качестве субстрата транспортёра — сульфасалазина (125 мг/кг), а его ингибитора — кверцетина при однократном (100 мг/кг) и курсовом (25 мг/кг 7 дней) введении. Данную методику можно использовать для изучения функциональной активности белка-транспортёра на фоне лекарственных веществ с целью прогнозирования фармакокинетических межлекарственных взаимодействий на уровне BCRP.

Благодарности / Acknowledgments

Авторы выражают признательность виварию и кафедре фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России за предоставление лабораторного оборудования и площадки для проведения исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Участие авторов

Поветко М. И. — изготовление суспензий лекарственных препаратов, проведение экспериментов на лабораторных животных, пробоподготовка образцов, написание статьи; *Мыльников П. Ю.* — разработка и валидация методики количественного определения, работа с хроматографом; *Шулькин А. В.* — анализ полученных результатов, редактирование статьи; *Якушева Е. Н.* — общее руководство работой, редактирование статьи; все авторы принимали участие в обсуждении полученных результатов.

Финансирование

Бюджет ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest, which must be reported in connection with the publication of this article.

Authors' participation

Povetko MI — preparation of drug suspensions, conducting experiments on laboratory animals, sample preparation, writing an article; *Mylnikov PYu* — development and validation of a method of quantitative determination, working with a chromatograph; *Shchulkin AV* — analysis of the results obtained, editing the article; *Yakusheva EN* — general guidance, editing the article; all the authors participated in the discussion of the results obtained.

Funding

Budget of the Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of Russia.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Поветко Мария Ивановна — ассистент кафедры фармацевтической технологии, очный аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация
Автор ответственный за переписку
e-mail: masha-povetko@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1273-520X>
РИНЦ SPIN-код: 2307-4064

Мыльников Павел Юрьевич — к. б. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация
e-mail: dukeviperlr@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>
РИНЦ SPIN-код: 8503-3082

Шулькин Алексей Владимирович — д. м. н., доцент, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация
e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>
РИНЦ SPIN-код: 2754-1702

Якушева Елена Николаевна — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация
e-mail: e.yakusheva@rzgmu.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>
РИНЦ SPIN-код: 2865-3080

Mariya I. Povetko — Assistant at the Department of Pharmaceutical Technology, full-time postgraduate Student at the Department of Pharmacology of the Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: masha-povetko@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1273-520X>
RSCI SPIN code: 2307-4064

Pavel Yu. Mylnikov — PhD, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Pharmacology Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

e-mail: dukeviperlr@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>
RSCI SPIN code: 8503-3082

Aleksey V. Shchulkin — PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>
RSCI SPIN code: 2754-1702

Elena N. Yakusheva — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

e-mail: e.yakusheva@rzgmu.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>
RSCI SPIN code: 2865-3080

Список литературы / References

1. Sarkadi B, Homolya L, Hegedűs T. The ABCG2/BCRP transporter and its variants — from structure to pathology. *FEBS Lett.* 2020 Dec;594(23):4012-4034. doi: 10.1002/1873-3468.13947
2. Попова Н.М., Шулькин А.В., Транова Ю.С., и др. Белок резистентности рака молочной железы: структура, локализация, функции, значение для рациональной фармакотерапии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова.* 2024;32(2):305-314. [Popova NM, Shchulkin AV, Tranova YuS, et al. Breast Cancer Resistance Protein: Structure, Localization, Functions, Significance for Rational Pharmacotherapy. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2024;32(2):305-314. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PAVLOVJ384999.
3. Mao Q, Unadkat JD. Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in drug transport—an update. *AAPS J.* 2015 Jan;17(1):65-82. doi: 10.1208/s12248-014-9668-6.
4. Lemos C, Jansen G, Peters GJ. Drug transporters: recent advances concerning BCRP and tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer.* 2008 Mar 11; 98(5):857-62. doi: 10.1038/sj.bjc.6604213.
5. Zattoni IF, Delabio LC, Dutra JP, et al. Targeting breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2): Functional inhibitors and expression

modulators. *Eur J Med Chem.* 2022 Jul 5;237:114346. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114346.

6. Choi YH. Interpretation of Drug Interaction Using Systemic and Local Tissue Exposure Changes. *Pharmaceutics.* 2020 May 2;12(5):417. doi: 10.3390/pharmaceutics12050417.

7. Safar Z, Kis E, Erdo F, et al. ABCG2/BCRP: variants, transporter interaction profile of substrates and inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019 Apr;15(4):313-328. doi: 10.1080/17425255.2019.1591373.

8. Agency EM. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. European Medicines Agency Guideline on the Investigation of Drug Interactions European Medicines Agency Guideline Committee for Human Medicinal Products (CHMP), (2012).

9. US Food and Drug Administration (FDA). *In vitro* drug interaction studies — cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions. Guidance for industry. Draft Guidance Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Jan, (2020).

10. Шулькин А.В. Регуляция функционирования гликопротеина-P гормональными лекарственными средствами: Дис. ... доктора медицинских наук. — Рязань, 2019. [Shchulkin AV. Regulation of glycoprotein-P function by hormonal medications. [dissertation] Ryazan; 2019. (In Russ.)]. Доступно по <https://www.dissercat.com/content/regulyatsiya>

funktсионirovaniya-glikoproteina-g-gormonalnymi-lekarstvennymi-sredstvami?ysclid=mlfsrlhcy3922705148. Ссылка активна на 12.12.2014.

11. Halwachs S, Kneuer C, Gohlsch K, et al. The ABCG2 efflux transporter from rabbit placenta: Cloning and functional characterization. *Placenta*. 2016 Feb;38:8-15. doi: 10.1016/j.placenta.2015.12.005.

12. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В., Гацаного М.В. Методика определения принадлежности лекарственных средств к числу субстратов гликопротеина-Р. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015;23(3):49-53. [Yakusheva EN, Chernykh IV, Shulkin AV, Gatsanoga MV. Methods of identification of drugs as P-glycoprotein substrates. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2015;23(3):49-53. (In Russ.)].

13. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». [Decision No. 81 of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016, "On Approval of the Rules of Good Laboratory Practice of the Eurasian Economic Union in the Field of Medicinal Products Circulation". (In Russ.)].

14. Rawoof M, Rajnarayana K, Ajitha M. Formulation and in vivo Evaluation of Sulfasalazine Tablets for Colon Targeting Using Design of Experiment. *American Journal of PharmTech Research*. 2019 Apr; 9(02): 32-44. doi: 10.46624/ajptr.2019.v9.i2.004.

15. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 N 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований». [Recommendation of the Board of the Eurasian Economic Commission dated 14.11.2023 N 33 "On the Guidelines for Working with Laboratory (Experimental) Animals in Preclinical (Non-Clinical) Research". (In Russ.)].

16. Поветко, М.И., Мыльников, П.Ю., Транова, Ю., и др. Разработка и валидация методики количественного определения сульфасалазина в плазме крови кроликов и среде культивирования клеток методом ВЭЖХ-МС/МС. *Химико-фармацевтический журнал*. 2025;59(3):45-49. [Povetko MI, Myl'nikov PYu, Tranova Yu, et al. Development and validation of a method for quantitative determination of sulfasalazine in rabbits blood plasma and cell culture medium by HPLC-MS/MS.

Khimiko-farmatsevticheskii Zhurnal. 2025;59(3):45-49. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2025-59-3-45-49. EDN: SXYUOL.

17. Zaher H, Khan AA, Palandra J, et al. Breast cancer resistance protein (BCRP/abcg2) is a major determinant of sulfasalazine absorption and elimination in the mouse. *Mol Pharm*. 2006 Jan-Feb;3(1):55-61. doi: 10.1021/mp050113v.

18. Kusuvara H, Furuie H, Inano A, et al. Pharmacokinetic interaction study of sulphasalazine in healthy subjects and the impact of curcumin as an in vivo inhibitor of BCRP. *Br J Pharmacol*. 2012 Jul;166(6):1793-803. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01887.x.

19. Tomaru A, Morimoto N, Morishita M, et al. Studies on the intestinal absorption characteristics of sulfasalazine, a breast cancer resistance protein (BCRP) substrate. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2013;28(1):71-4. doi: 10.2133/dmpk.dmpk-12-nt-024.

20. Ikai A, Watanabe M, Sowa Y, et al. Phosphorylated retinoblastoma protein is a potential predictive marker of irinotecan efficacy for colorectal cancer. *Int J Oncol*. 2016 Mar;48(3):1297-304. doi: 10.3892/ijo.2016.3332.

21. Lee CA, O'Connor MA, Ritchie TK, et al. Breast cancer resistance protein (ABCG2) in clinical pharmacokinetics and drug interactions: practical recommendations for clinical victim and perpetrator drug-drug interaction study design. *Drug Metab Dispos*. 2015 Apr;43(4):490-509. doi: 10.1124/dmd.114.062174.

22. Song YK, Yoon JH, Woo JK, et al. Quercetin Is a Flavonoid Breast Cancer Resistance Protein Inhibitor with an Impact on the Oral Pharmacokinetics of Sulfasalazine in Rats. *Pharmaceutics*. 2020 Apr 26;12(5):397. doi: 10.3390/pharmaceutics12050397.

23. Oh JH, Kim D, Lee H, et al. Negligible Effect of Quercetin in the Pharmacokinetics of Sulfasalazine in Rats and Beagles: Metabolic Inactivation of the Interaction Potential of Quercetin with BCRP. *Pharmaceutics*. 2021 Nov 23;13(12):1989. doi: 10.3390/pharmaceutics13121989.

24. Peña-Solórzano D, Stark SA, König B, et al. ABCG2/BCRP: Specific and Nonspecific Modulators. *Med Res Rev*. 2017 Sep;37(5):987-1050. doi: 10.1002/med.21428.

25. Cai X, Fang Z, Dou J, et al. Bioavailability of quercetin: problems and promises. *Curr Med Chem*. 2013;20(20):2572-82. doi: 10.2174/09298673113209990120.



Морфогистологические характеристики кардиопротективного действия соединения ZMEI-3 у крыс с синдромом «Праздничное сердце»

Мирошкина И. А., Сорокина А. В., Цорин И. Б., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Колик Л. Г., Воробьева Т. Ю., Мокров Г. В., Крыжановский С. А., Дорофеев В. Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Изучение возможности использования ингибиторов регуляторных белков Ерас для предотвращения алкоголь-обусловленного фиброза миокарда.

Материалы и методы. С целью воспроизведения синдрома «Праздничное сердце» (HHS) крысы в течение 10 дней в качестве единственного источника жидкости получали 10 % водный раствор этанола, затем 10 дней — питьевую воду и последующие 10 дней снова 10 % водный раствор этанола. В гистологических препаратах, полученных из тканей предсердий, межпредсердной перегородки и желудочков сердца, окрашенных галлоцианин-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону, оценивали плотность соединительной и жировой ткани. Для количественной оценки интенсивности выявленных патологических изменений использовали балльное шкалирование.

Результаты. На фоне экспериментальной терапии соединением ZMEI-3 степень пролиферации соединительнотканых элементов в правом предсердии, а также межпредсердной перегородке у этих животных значимо меньше таковой, наблюдаемой у крыс контрольной группы — $p = 0,0079$ и $p = 0,0013$ соответственно, а интенсивность жировых включений значимо меньше в правом и левом предсердии — $p = 0,035$ и $p = 0,0034$ соответственно.

Заключение. Экспериментальная терапия соединением ZMEI-3 животных с синдромом HHS в существенной мере снижает у них интенсивность включения как соединительнотканых элементов, так и адипоцитов в ткани миокарда предсердий и межпредсердной перегородки, что может лежать в основе антиаритмического действия соединения.

Ключевые слова: крысы; синдром «Праздничное сердце»; предсердия; фиброз; жировая дистрофия миокарда; соединение ZMEI-3; ингибиторы регуляторных белков Ерас

Для цитирования:

Мирошкина И. А., Сорокина А. В., Цорин И. Б., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Колик Л. Г., Воробьева Т. Ю., Мокров Г. В., Крыжановский С. А., Дорофеев В. Л. Морфогистологические характеристики кардиопротективного действия соединения ZMEI-3 у крыс с синдромом «Праздничное сердце». *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(1):58–67. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-58-67>. EDN: TUQDIH

Поступила: 04.01.2026. **В доработанном виде:** 04.02.2026. **Принята к печати:** 12.03.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

Morphohistological characteristics of the ZMEI-3 compound cardioprotective effect of in rats with holiday heart syndrome

Irina A. Miroshkina, Alexandra V. Sorokina, Iosif B. Tsorin, Valeriy N. Stolyaruk, Marina B. Vititnova, Larisa G. Kolik, Tatyana Yu. Vorobieva, Grigory V. Mokrov, Sergey A. Kryzhanovskii, Vladimir L. Dorofeev

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Objective. To study the potential use of Epac regulatory protein inhibitors to prevent alcohol-induced myocardial fibrosis.

Materials and Methods. To simulate holiday heart syndrome (HHS), rats were given a 10 % aqueous ethanol solution as the sole fluid source for 10 days, followed by drinking water for 10 days, and then a 10 % aqueous ethanol solution for the following 10 days. Connective tissue and adipose tissue density were assessed in histological preparations obtained from atrial, interatrial septal, and ventricular tissues stained with gallocyanin-eosin and picrofuchsin according to Van Gieson. A scoring system was used to quantify the intensity of the identified pathological changes.

Results. Following experimental therapy with ZMEI-3, the degree of connective tissue proliferation in the right atrium and interatrial septum in these animals was significantly lower than that observed in the control group ($p = 0.0079$ and $p = 0.0013$, respectively). The intensity of fatty deposits was significantly lower in the right and left atria ($p = 0.035$ and $p = 0.0034$, respectively).

Conclusion. Experimental therapy with ZMEI-3 in animals with HHS syndrome significantly reduced both the intensity of connective tissue and adipocyte deposits in atrial myocardium and interatrial septum, which may underlie the antiarrhythmic effect of the compound.

Keywords: rats; Holiday Heart syndrome; atria; fibrosis; fatty myocardial degeneration; ZMEI-3; Epac regulatory protein inhibitors

For citations:

Miroshkina IA, Sorokina AV, Tsorin IB, Stolyaruk VN, Vititnova MB, Kolik LG, Vorobieva TYu, Mokrov GV, Kryzhanovskii SA, Dorofeev VL. Morphohistological characteristics of the ZMEI-3 compound cardioprotective effect of in rats with holiday heart syndrome. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2026;(1):58–67. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-58-67>. EDN: TUQDIH

Received: 04.01.2026. **Revision received:** 04.02.2026. **Accepted:** 12.03.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

Синдром «Праздничное сердце» (Holiday heart syndrome, HHS) — это алкоголь-обусловленная патология миокарда, возникающая в период похмелья после эпизодического употребления в короткий промежуток времени (3–7 дней) большого количества алкоголя, клинически проявляющаяся пароксизмами наджелудочковых нарушений сердечного ритма, преимущественно фибрилляцией предсердий (ФП). В отличие от алкогольной кардиомиопатии, формирующейся на фоне хронического злоупотребления алкоголем и также сопровождающейся нарушениями сердечного ритма, аритмии при синдроме HHS развиваются и у практически здоровых людей вследствие электрофизиологических изменений в кардиомиоцитах, вызванных алкогольной интоксикацией в период похмелья [1]. Показано, что алкоголь резко сокращает эффективный рефрактерный период и снижает потенциал действия кардиомиоцитов предсердий, что создаёт электрофизиологические условия для повторного входа и последующей аномальной циркуляции возбуждения, т. е. формирования аритмогенного механизма реентри (re-entry) [2].

Ранее на разработанной нами модели синдрома HHS у крыс впервые при помощи синхронной многоканальной кардиоэлектрохронотопографии (64 отведения от предсердий) было показано, что у крыс с синдромом HHS в ушке левого предсердия формируется очаг аномальной деполяризации, при этом волны возбуждения от эктопического очага не распространяются ни на правое предсердие, ни на желудочки сердца. Рассогласованность распространения волны возбуждения по эпикарду предсердий, связанная с наличием двух очагов начального возбуждения: физиологического — в области верхней полой вены в правом предсердии (синусовый узел) и аномального в ушке левого предсердия, являющаяся аритмогенным фактором, может способствовать развитию ФП по механизму реентри [3]. В биоптах ткани, взятых из очага аномальной деполяризации, расплoженного в левом желудочке крыс с синдромом HHS, методом ПЦР в реальном времени впервые была зафиксирована гиперэкспрессия регуляторных белков Ерас.

Исторически полагали, что единственным аллостерическим эффектором сАМФ является открытый в 1968 году фермент — сАМФ-зависимая протеинкиназа или протеинкиназа А (РКА). Однако в 1998 году был

идентифицирован сАМФ-зависимый белок, который без участия РКА активировал малые GEFазы (сАМФ-GEFs) Rap суперсемейства белков Ras [4], который получил название сАМФ-регулируемый фактор обмена гуанидиновых нуклеотидов (сАМФ-GEF) или обменный белок, напрямую активируемый сАМФ (exchange protein directly activated by сАМФ) — регуляторный/сигнальный белок Ерас [5]. В настоящее время идентифицировано две изоформы белков Ерас — Ерас1 или сАМФ-GEF-I и Ерас2 или сАМФ-GEF-II, которые кодируются различными генами [6].

Как белки Ерас1, так и белки Ерас2 экспрессируются в различных органах и тканях организма, в том числе и в кардиомиоцитах. В последних локализация белков Ерас различна, с чем во многом и связаны разграничения в их функциональной активности. Белки Ерас1 располагаются вблизи внутренней поверхности клеточной мембраны, на мембране митохондрий, на перинуклеарной мембране и, возможно, в ядре клетки, тогда как белки Ерас2 локализуются в области Z-линий рядом с Т-трубочками, вблизи которых сосредоточено скопление цистерн саркоплазматического ретикулума (SR) [7].

В нормальных физиологических условиях сигнальные белки Ерас1 преимущественно регулируют инотропную активность кардиомиоцитов, их электро-механическое сопряжение и апоптоз, однако в условиях патологии гиперэкспрессия сигнальных белков Ерас1 играет одну из ключевых ролей в инициации гипертрофии, ремоделирования и фиброза миокарда [8]. В последнее время появились сообщения о том, что белки Ерас1 обладают проаритмической активностью [9].

Белки Ерас2, в силу своей локализации в кардиомиоцитах [7], регулируют их ритмическую активность, а их избыточная активность лежит в основе развития нарушений сердечного ритма [10, 11]. Полученные результаты позволили нам с большой долей уверенности говорить о том, что белки Ерас можно рассматривать в качестве оригинальной биомишени для создания лекарственных средств для предотвращения/купирования патогномичных для синдрома HHS наджелудочковых тахиаритмий.

В развитие этого направления нами с использованием метода молекулярного докинга была сконструирована группа потенциальных ингибиторов белков Ерас, связывающихся с этим белком в его неактивной форме.

Синтез потенциальных ингибиторов белков Ерас осуществлялся по схеме, представленной на рис. 1, где X = CO или SO₂

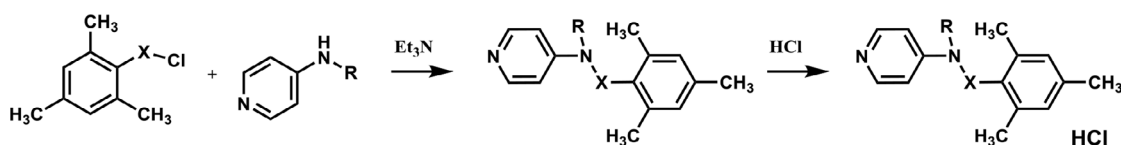


Рис. 1. Схема синтеза потенциальных ингибиторов белков Ерас
Fig. 1. Synthesis scheme of Eraf protein potential inhibitors

В результате этих исследований в ряду производных триметилбензолсульфоновой кислоты было синтезировано соединение гидрохлорид N,2,4,6-тетраметил-N-(пиридин-4-ил)бензолсульфонамид — шифр ZMEI-3 (рис. 2).

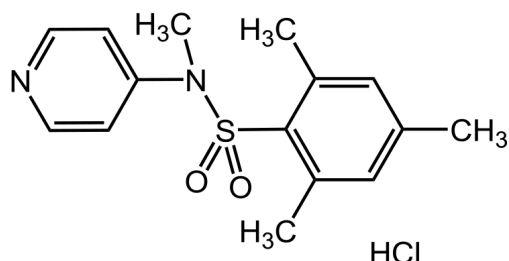


Рис. 2. Гидрохлорид N,2,4,6-тетраметил-N-(пиридин-4-ил)бензолсульфонамид
Fig. 2. N,2,4,6-tetramethyl-N-(pyridin-4-yl) benzenesulfonamide hydrochloride

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* было показано, что соединение ZMEI-3 подавляет автоматизм кардиомиоцитов и проявляет выраженную антиаритмическую активность. А в модельных экспериментах, воспроизводящих алкогольную кардиомиопатию (АКМП) у крыс, было показано, что в условиях сформировавшейся АКМП систематическая терапия соединением ZMEI-3 способствует статистически значимому ($p = 0,0002$), по сравнению с контролем, увеличению сократимости левого желудочка сердца и, следовательно, уменьшению тяжести течения патогномичной для АКМП хронической сердечной недостаточности [12].

Несколько позднее на крысах с синдромом ННС нами впервые был выявлен морфологический субстрат, ответственный за рассогласованность волны возбуждения в предсердиях. Было показано, что у животных с синдромом ННС в предсердиях и межжелудочковой перегородке формируется периваскулярный и интерстициальный фиброз, а также жировая инфильтрация миокарда, которые можно рассматривать как морфологический субстрат, ответственный за формирование наджелудочковых тахикардий. Из литературы известно, что в условиях ишемического повреждения сердца активация сопряжённого с белками Erac1 Rap/RKСδ/P38МАРК сигнального каскада способствует развитию фиброза миокарда [13], а фармакологическое ингибирование белка Erac1 значимо подавляет пролиферацию фибробластов за счёт снижения уровня экспрессии профибротических генов и компонентов пути недилатации (пути конъюгирования белка NEDD8 с белками-мишенями) в фибробластах [14].

Цель исследования / Objective. Целью настоящего исследования явилось изучение возможности использования ингибиторов регуляторных белков Erac для предотвращения алкоголь-обусловленного фиброза миокарда.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. Опыты проведены на белых 20 беспородных крысах самцах массой 180–200 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая», имеющих ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья и прошедших 15-суточный карантин в виварии ФГБУН «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий». Животных содержали в стандартных индивидуальных пластиковых клетках, с предоставлением брикетированного корма *ad libitum* при регулируемом 12/12 световом режиме (light off at 08-00 am). Условия содержания животных соответствовали ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» (Переиздание) и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (Переиздание). Все работы с лабораторными животными были выполнены в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными, принятыми в ФГБУН «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/ЕЕС)), и «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтической комиссией ФГБУН «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий». Животные получали стандартный брикетированный корм ПК-120-1 (ООО «Лабораторснаб», РФ). Каждое животное было интактным и использовалось в эксперименте только один раз.

Модель ННС. Животные в течение 10 дней в качестве единственного источника жидкости получали 10 % водный раствор этанола, затем 10 дней — питьевую воду, и последующие 10 дней снова 10 % водный раствор этанола. В пересчёте на чистый этанол среднее потребление алкоголя крысами в течение эксперимента колебалось в пределах 5,0–6,5 г/кг в сутки.

Дизайн исследования. Животные были рандомизированы на 5 групп: 1-я ($n = 6$) — интактный контроль (животные в течение 30 дней имевшие свободный доступ к водопроводной воде), 2-я ($n = 6$) — модель ННС (контроль для 3-й группы), 3-я ($n = 8$) — ННС + ZMEI-3 (животные, получавшие соединение ZMEI-3 в дозе 2 мг/кг, в/б в 0,3 мл апиrogenной воды для инъекций с начала второго «запоя» в течение 10 дней), 4-я ($n = 7$) — модель ННС (контроль для 5-й группы) и 5-я ($n = 8$) — ННС + ZMEI-3 (животные с синдромом ННС, получавшие соединение ZMEI-3 в дозе 2 мг/кг, в/б в 0,3 мл апиrogenной воды для инъекций по окончании второго «запоя» в течение 10 дней). Животные 2-й и 4-й групп по аналогичной схеме получали в/б инъекцию 0,3 мл апиrogenной воды для инъекций.

Морфологические исследования. В процессе патологоанатомического вскрытия и изучения состояния внутренних органов осуществляли вскрытие и забор сердца. Сердце извлекали и помещали в фиксирующий раствор — забуференный формалин в 10 % концентрации при соблюдении объёмного соотношения 1:20. По окончании фиксации из сердца вырезали фронтальные сегменты, захватывающие предсердия и желудочки. Вырезанные фрагменты помещали в заливочные кассеты, затем осуществляли гистологическую проводку по стандартному протоколу с помощью Автоматического тканевого процессора карусельного типа (Leica TP 1020, Leica Microsystems, ФРГ). По завершении проводки участки миокарда заливали в гомогенизированную парафиноподобную среду Paraplast (Leica Biosystems Richmond, США). Для заливки в парафин использовали модульную Систему заливки тканей с графическим дисплеем (Tissue-Tek® ТЕК, Sakura, Япония). Гистологические срезы толщиной 5–6 микрон получали с помощью специально оборудованного Рабочего места для микротомии (Bio-Optica Milano SPA, Италия) и ротационного микротома (Accu-Cut SRM 200, Sakura, Япония). Предметные стекла с помещёнными на них срезами просушивали. В дальнейшем парафинированные и окрашенные галлоцианин-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону срезы помещали под покровные стекла, используя при этом синтетическую монтирующую среду Bio Mount (Bio-Optica Milano SPA, Италия). Готовые микропрепараты представленных фрагментов предсердий и желудочков исследовали в проходящем свете с помощью микроскопа Nikon Eclipse 55 I (Япония) при увеличении 40, 100, 200 и 400. Документировали изображения фотокамерой Nikon DS-Fi1 с применением программы визуализации изображений NIS Elements BR для Nikon.

Для количественной оценки интенсивности выявленных патологических изменений использовали балльное шкалирование. Для этой цели в 10 случайным образом выбранных полях зрения микропрепаратов межпредсердной перегородки оценивали в баллах интенсивность выявленных изменений: соединительная ткань (фиброз): практически отсутствует — 0, слабо выражен — 1 (единичные элементы соединительной ткани в поле зрения), умеренно выражен — 2 (диффузное расположение волокон соединительной ткани в поле зрения), средне выражен — 3 (среднеочаговые элементы соединительной ткани в поле зрения) и сильно выражен — 4 (крупноочаговые элементы соединительной ткани в поле зрения); жировые включения практически отсутствуют — 0, единичные — 1, среднее количество — 2, множественные — 3 и обширные разлитые очаги — 4.

Статистическая обработка данных. Так как измерения проводили в порядковых шкалах и сравнивали более 2 выборок, то для статистической обработки данных использовали непараметрический аналог

однофакторного дисперсионного анализа с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Данну. Результаты представляли в виде медиан и нижнего и верхнего квартилей. Во всех случаях критический уровень значимости $\alpha = 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Интактные животные

Миокард желудочков интактных крыс имеет характерную цитоархитектонику. При микроскопии срезов, окрашенных галлоцианин-эозином, на малом увеличении хорошо визуализируются эпикард, миокард и эндокард. Эндокард выстилает изнутри камеры и клапаны сердца. Миокард представлен связанными между собой поперечнополосатыми мышечными клетками — кардиомиоцитами, расположенными послойно. Между мышечными структурами миокарда обнаруживается рыхлая соединительная ткань, кровеносные сосуды и нервы. Эпикард представляет собой соединительнотканную пластину, плотно сросшуюся с миокардом. На препаратах желудочков сердца, окрашенных пикрофуксином по Ван-Гизону, визуализируется миокард жёлтого цвета. Между мышечными структурами миокарда обнаруживаются единичные прослойки соединительной ткани малинового цвета (рис. 3 а). На препаратах также видна соединительная ткань стенок артерий и артериол.

Микроскопический анализ строения предсердий и межпредсердной перегородки интактных крыс, окрашенных на соединительную ткань пикрофуксином по Ван-Гизону, позволил выявить его типичную цитоархитектонику (рис. 3 д, и, н). На препаратах виден миокард жёлтого цвета. Между мышечными структурами миокарда обнаруживаются прослойки соединительной ткани, соединительная ткань стенок артерий и артериол, а также соединительная ткань эндокарда, окрашенные в малиновый цвет.

Микроскопическая картина предсердий и желудочков сердца контрольных групп № 2 и 4 принципиально не отличается.

Животные с синдромом ННС

Миокард желудочков крыс с синдромом ННС также имеет характерную цитоархитектонику. При микроскопии срезов, окрашенных галлоцианин-эозином, на малом увеличении хорошо визуализируются эпикард, миокард и эндокард. Эндокард выстилает изнутри камеры и клапаны сердца. Миокард представлен связанными между собой поперечнополосатыми мышечными клетками — кардиомиоцитами, расположенными послойно. Между мышечными структурами миокарда обнаруживается рыхлая соединительная ткань, кровеносные сосуды и нервы. Заметно увеличение пространства между кардиомиоцитами и капиллярами. Эпикард представляет собой соединительнотканную пластину, плотно сросшуюся с миокардом.

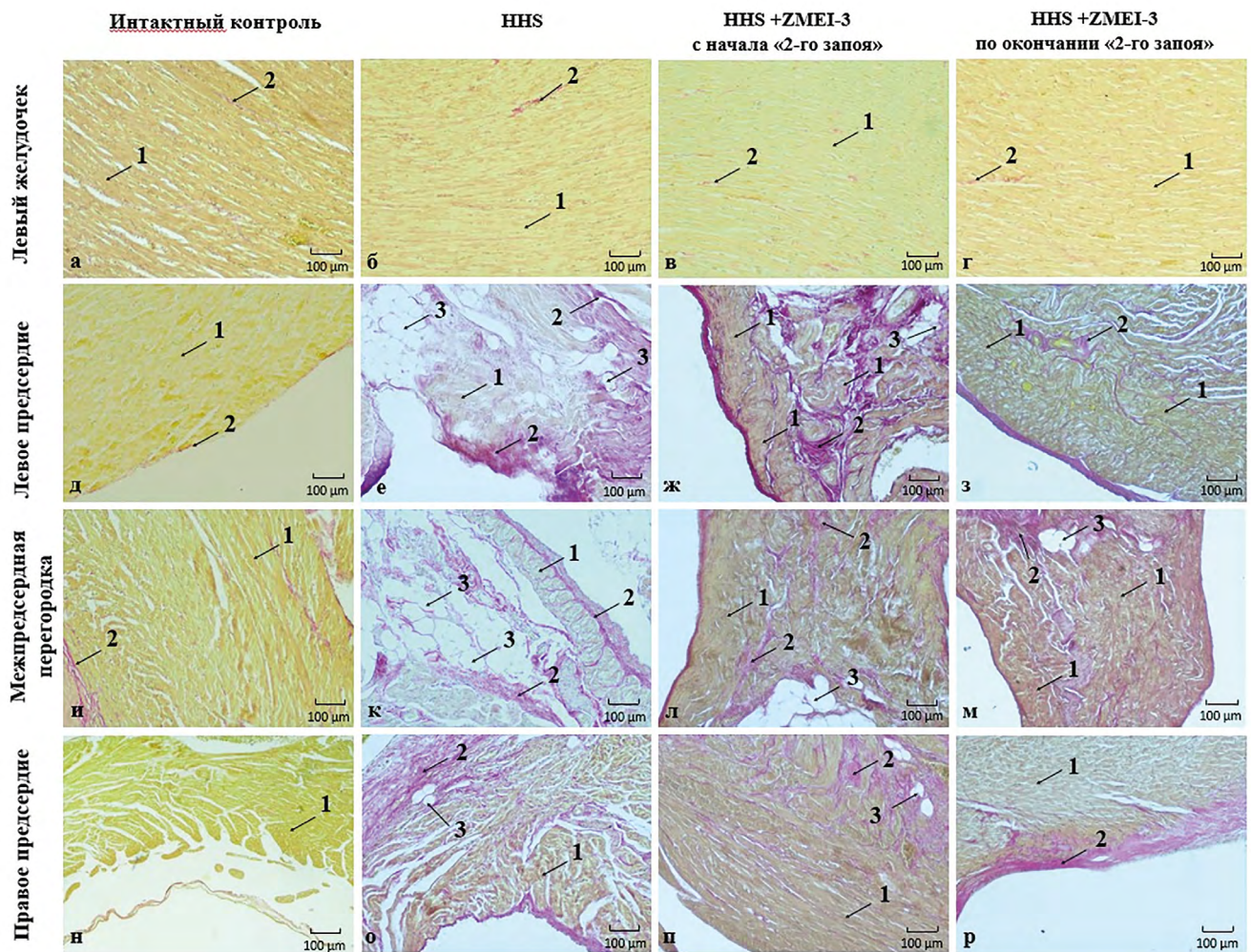


Рис. 3. Микроскопическая картина сердец крыс: интактных (а, д, и, н); контрольных с синдромом ННС (б, е, к, о); с синдромом ННС, получавших соединение ZMEI-3 с начала 2-го «запоя» (в, ж, л, п); с синдромом ННС, получавших соединение ZMEI-3 по окончании 2-го «запоя» (г, з, м, р)

Fig. 3. Microscopic picture of the hearts of rats: intact (а, д, и, н); control rats with HNS syndrome (б, е, к, о); rats with HNS syndrome that received ZMEI-3 at the beginning of the 2nd binge (в, ж, л, п); rats with HNS syndrome that received ZMEI-3 at the end of the 2nd binge (г, з, м, р)

Примечания: Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Увеличение $\times 100$. 1 — мышечная ткань; 2 — соединительная ткань; 3 — жировые включения.

Notes: Van Gieson's picrofuchsin staining. Magnification $\times 100$. 1 — muscle tissue; 2 — connective tissue; 3 — fat inclusions.

На препаратах желудочков сердца, окрашенных пикрофуксином по Ван-Гизону, визуализируется миокард жёлтого цвета. Между мышечными структурами миокарда обнаруживаются прослойки соединительной ткани малинового цвета (рис. 3 б). На препаратах также видна соединительная ткань стенок артерий и артериол.

Таким образом, как следует из полученных данных, структура миокарда желудочков интактных крыс и крыс с синдромом ННС не имеет существенных визуальных различий. Также они не различаются по плотности соединительной ткани.

Микроскопическая картина предсердий крыс с синдромом ННС существенно отличается от таковой у интактных животных. На микропрепаратах предсердий контрольных крыс видно, что в левом предсердии, а также межпредсердной перегородке содержатся толстые прослойки соединительной ткани, окрашенные пикрофуксином в малиновый цвет (рис. 3 е, к). Кроме того, межпредсердная перегородка и левое предсердие контрольных крыс инфильтрированы жировыми включениями и вакуолями (рис. 3 е, к). Также визуализируется соединительная ткань стенок артерий и артериол. Интенсивность

фиброза и количество жировых включений в миокард правого предсердия визуально ниже (рис. 3 о).

Согласно современным представлениям, фиброз предсердий, приводящий к их структурному ремоделированию, представляет собой сложный многофакторный процесс, в конечном итоге приводящий к возникновению и поддержанию ФП [15, 16]. Можно полагать, что ранее показанное нами формирование очагов эктопического возбуждения в левом предсердии, в частности в его ушке [3], которое играет существенную роль в инициации аристокенеза [17], связано с алкоголь-обусловленным фиброзом ткани левого предсердия. В свою очередь, достаточно выраженный фиброз межпредсердной перегородки может лежать в основе разобщения волн возбуждения в предсердиях и формировании в левом предсердии волны повторного входа возбуждения, т. е. феномена re-entry, который является основным электрофизиологическим механизмом, ответственным за формирование ФП [18] — основного клинического проявления синдрома ННС [19].

Также нельзя исключить, что определённый вклад в разобщение волн возбуждения в предсердиях вносит наличие жировых включений в межпредсердной перегородке (рис. 3 к), поскольку в последнее время показано, что увеличение количества эпикардальных адипоцитов непосредственно связано с риском возникновения ФП [20].

Леченые животные

Микроскопический анализ миокарда желудочков алкоголизованных крыс, получавших ZMEI-3, позволил установить его характерную цитоархитектонику. При окрашивании галлоцианин-хромовыми квасцами в стенке сердца визуализируются эпикард, миокард и эндокард. Эндокард выстилает изнутри камеры и клапаны сердца. Миокард представлен кардиомиоцитами, расположенными послойно. Между кардиомиоцитами обнаруживается рыхлая соединительная ткань, кровеносные сосуды и нервы. Эпикард представлен соединительнотканной пластиной.

При окраске миокарда по Ван-Гизону в желудочках алкоголизованных крыс, получавших ZMEI-3, можно визуализировать типичную цитоархитектонику. Микроскопическая картина миокарда желудочков крыс этой группы мало отличается от таковой у контрольных алкоголизованных животных. Визуализируется также жёлтый миокард с малиновыми прослойками соединительной ткани (рис. 3 в, г).

Степень распространённости и степень выраженности соединительнотканых элементов в миокарде желудочков интактных крыс, крыс с синдромом ННС и крыс, получавших соединение ZMEI-3, вне зависимости от схемы их применения, не имеет существенных визуальных различий.

На микропрепаратах предсердий алкоголизованных крыс, получавших ZMEI-3, видно, что в правом и левом предсердиях, а также межпредсердной

перегородке, как и в сердце контрольных животных, содержатся прослойки соединительной ткани, окрашенные пикрофуксином в малиновый цвет (рис. 3 п, р, ж, з, л, м). Однако эти прослойки значительно тоньше, чем у контрольных животных, а мелкие жировые включения встречаются лишь в единичных случаях. Соединительная ткань стенок артерий и артериол видна в виде тонких малиновых прослоек. Визуально существенных различий между микропрепаратами предсердий крыс, получавших соединение ZMEI-3 по различным схемам, не выявлено. Однако плотность соединительной ткани в межжелудочковой перегородке у крыс, получавших соединение ZMEI-3 с начала второго «запоя», визуально кажется меньше (рис. 3 л), тогда как у животных, получавших соединение ZMEI-3 по окончании второго «запоя», визуально меньше жировых включений (рис. 3 м).

Эти визуальные наблюдения нашли своё подтверждение при проведении балльного шкалирования. Анализ данных, полученных с помощью балльного шкалирования сердца крыс, получавших соединение ZMEI-3 с начала второго «запоя» в течение 10 дней, показал, что выраженность пролиферации соединительнотканых элементов в правом предсердии, а также межпредсердной перегородке у этих животных значимо меньше таковой, наблюдаемой у крыс контрольной группы — $p = 0,0079$ и $p = 0,0013$ соответственно (табл. 1), тогда как у животных, получавших соединения ZMEI-3 по окончании второго «запоя» в течение 10 дней, значимых изменений в пролиферации соединительнотканых элементов не обнаружено, однако интенсивность жировых включений в правом и левом предсердии значимо ($p = 0,035$ и $p = 0,0034$ соответственно) ниже (см. табл. 1). Также представляется важным, что независимо от схемы приёма соединения ZMEI-3 плотность соединительной ткани в межпредсердной перегородке значимо ниже по сравнению с контролем (табл. 1).

К сожалению, полученные результаты не позволяют говорить о приоритетности той или иной схемы экспериментальной терапии соединением ZMEI-3. Можно полагать, что для получения оптимального терапевтического эффекта следует объединить обе схемы применения соединения ZMEI-3.

Как уже было отмечено выше, фиброз предсердий и избыточное содержание в их эпикарде адипоцитов рассматривают в качестве морфологических субстратов, ответственных за формирование патогномоничных для синдрома ННС наджелудочковых тахикардий, преимущественно ФП [19, 20]. Как следует из результатов морфологических исследований, систематическая терапия соединением ZMEI-3 в значительной мере снижает как интенсивность включения соединительнотканых элементов, так и адипоцитов в ткань миокарда предсердий и тем самым препятствует возникновению условий для формирования в них очагов аномального возбужде-

Таблица 1

Влияние соединения ZMEI-3 на степень выраженности соединительнотканых элементов и жировых включений в предсердиях и межпредсердной перегородке у крыс с синдромом «Праздничное сердце» (HNS)

Table 1

The effect of ZMEI-3 on the manifest degree of connective tissue elements and fatty inclusions in the atrias and interatrial septum in rats with "Holiday heart" syndrome (HNS)

Показатель, баллы	Интактные животные <i>n</i> = 6	HNS контроль, <i>n</i> = 6	HNS + ZMEI-3 (2 мг/кг в/б) <i>n</i> = 8	HNS контроль отставл. <i>n</i> = 7	HNS + ZMEI-3 (2 мг/кг в/б) отставл. <i>n</i> = 8
Соединительная ткань в левом предсердии	1,0* 0,0÷1,0	2,0 1,0÷3,0	2,0 1,0÷3,0 <i>p</i> ₁ = 0,3449	2,0 1,0÷3,0	1,0 0,5÷1,0 <i>p</i> ₂ = 0,0721
Жировые включения в левом предсердии	1,5* 1,0÷2,0	3,0 3,0÷4,0	3,0 1,0÷3,0 <i>p</i> ₁ = 0,4135	3,0 2,0÷4,0	0,0* 0,0÷3,0 <i>p</i> ₂ = 0,0034
Соединительная ткань в межпредсердной перегородке	1,0* 0,0÷1,0	4,0 3,0÷4,0	1,5* 0,0÷2,0 <i>p</i> ₁ = 0,0013	4,0 2,0÷4,0	1,5* 0,5÷2,0 <i>p</i> ₂ = 0,0451
Жировые включения в межпредсердной перегородке	1,0* 0,0÷1,0	2,5 2,0÷4,0	1,0 0,0÷3,0 <i>p</i> ₁ = 0,1418	3,0 2,0÷4,0	2,0 0,0÷3,5 <i>p</i> ₂ = 0,6126
Соединительная ткань в правом предсердии	1,0* 0,0÷1,0	3,0 2,0÷3,0	1,0* 1,0÷1,5 <i>p</i> ₁ = 0,0079	2,0 1,0÷3,0	1,0 0,5÷1,5 <i>p</i> ₂ = 0,2810
Жировые включения в правом предсердии	1,0* 0,0÷1,0	3,5 0,0÷4,0	2,50 0,0÷3,0 <i>p</i> ₁ = 0,4135	4,0 2,0÷4,0	0,0* 0,0÷3,0 <i>p</i> ₂ = 0,035

Примечания: 1) * — $p_1 < 0,05$; 2) p_1 — указано по отношению к контрольной группе HNS; 3) p_2 — указано по отношению к отставленной контрольной группе HNS.
Notes: 1) * — $p_1 < 0,05$; 2) p_1 is indicated in relation to HNS control; 3) p_2 is indicated in relation to HNS deferred control.

ния — триггера основного клинического проявления синдрома HNS — наджелудочковых тахикардий [19]. Не менее важным представляется уменьшение фиброза межжелудочковой перегородки, что, с одной стороны, создаёт условия для нормального распространения волны возбуждения по тканям предсердий, а с другой стороны, уменьшает условия для «замкнутой» рециркуляции волны аномального возбуждения по ткани левого предсердия, т. е. препятствует формированию феномена re-entry.

По всей видимости, уменьшение интенсивности включения соединительнотканых элементов в ткань предсердий на фоне терапии соединением ZMEI-3 связано с его потенциальной способностью подавлять активность регуляторного белка Ерас1, который, как известно, в условиях патологии проявляет выраженную профиброзную активность [8]. Показано, что мышцы, нокаутные по белку Ерас1, защищены от гипертрофии кардиомиоцитов, фиброза и сердечной дисфункции, вызываемых различными патологическими воздействиями на сердце (перегрузка давле-

нием, ишемия-реперфузия, избыточная хроническая β-адренергическая стимуляция), тогда как мышцы, нокаутные по белку Ерас2, не защищены от сердечного стресса различной этиологии [20]. Также показано, что фармакологическое ингибирование белка Ерас1 уменьшает гипертрофию, фиброз, воспаление и дисфункцию сердца [21], а активаторы белков Ерас, такие как 8-рСРТ-2'-О-Ме-сАМР и его этерифицированное производное, способствуют гипертрофии и фиброзу миокарда [22, 23].

Заключение / Conclusion

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у животных с синдромом HNS экспериментальная терапия соединением ZMEI-3, вне зависимости от схемы его применения, в существенной мере снижает интенсивность включения как соединительнотканых элементов, так и адипоцитов в ткань миокарда предсердий и межпредсердной перегородки, что может лежать в основе антиаритмического действия соединения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Мирошкина Ирина Александровна — к. б. н., с. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии, ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: miroshkina_ia@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3208-198X>

РИНЦ SPIN-код: 4697-7938

Irina A. Miroshkina — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Drug Toxicology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: miroshkina_ia@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3208-198X>

RSCI SPIN code: 4697-7938

Сорокина Александра Валериановна — к. б. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-7244>

Alexandra V. Sorokina — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of the Laboratory of Drug Toxicology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9600-7244>

Цорин Иосиф Борисович — д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: tsorin_ib@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>

РИНЦ SPIN-код: 4015-3025

Iosif B. Tsorin — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: tsorin_ib@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>

RSCI SPIN code: 4015-3025

Столярук Валерий Николаевич — к. м. н., с. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: stolyaruk_vn@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-427X>

РИНЦ SPIN-код: 3405-8229

Valeriy N. Stolyaruk — PhD, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: stolyaruk_vn@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-427X>

RSCI SPIN code: 3405-8229

Вититнова Марина Борисовна — к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: vititnova_mb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>
РИНЦ SPIN-код: 1901-8919

Marina B. Vititnova — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: vititnova_mb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>
RSCI SPIN code: 1901-8919

Коллик Лариса Геннадьевна — д. б. н., профессор РАН, руководитель лаборатории лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kolik_lg@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
РИНЦ SPIN-код: 9126-6922

Larisa G. Kolik — PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor RAS, Head of Laboratory of medicinal Toxicology Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kolik_lg@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
RSCI SPIN code: 9126-6922

Воробьева Татьяна Юрьевна — м. н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-6710-3597>
РИНЦ SPIN-код: 7892-5349

Tatyana Yu. Vorobieva — Junior Research Scientist of the Fine Organic Synthesis Laboratory at the Drug Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-6710-3597>
RSCI SPIN code: 7892-5349

Мокров Григорий Владимирович — к. х. н., руководитель лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: mokrov_gv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>
РИНЦ SPIN-код: 8755-7666

Grigory V. Mokrov — PhD, Cand. Sci. (Chemical), Head of the Fine Organic Synthesis Laboratory at the Drug Chemistry Department Federal Research Center for Innovators and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: mokrov_gv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>
RSCI SPIN code: 8755-7666

Крыжановский Сергей Александрович — д. м. н., зав. лабораторией фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
РИНЦ SPIN-код: 6596-4865

Sergey A. Kryzhanovskii — PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
RSCI SPIN code: 6596-4865

Дорофеев Владимир Львович — д. фарм. н., профессор, и. о. генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
РИНЦ SPIN-код: 3237-7268

Vladimir L. Dorofeev — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
RSCI SPIN code: 3237-7268

Список литературы / References

- Jain A, Yelamanchili VS, Brown KN, Goel A. Holiday Heart Syndrome. 2024 Jan 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—.
- Voskoboinik A, Prabhu S, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. Alcohol and Atrial Fibrillation: A Sobering Review. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 13;68(23):2567-2576. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.074.
- Смирнова С.Л., Рошевская И.М., Столярук В.Н., и др. Деполяризация предсердий крыс при моделировании синдрома «Праздничного сердца». *Доклады российской академии наук. Науки о жизни*. 2020;495(6): 616-619. [Roshchevskaya IM, Smirnova SL, Stolyaruk VN, et al. Depolarization of the rats' atria in experimental simulation of the Holiday heart syndrome. *Doklady Rossiiskoi Akademii Nauk. Nauki o zhizni*. 2020;495(6): 616-619. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S2686738920060232.
- Kawasaki H, Springett GM, Mochizuki N, et al. A family of cAMP-binding proteins that directly activate Rap1. *Science*. 1998 Dec 18;282(5397):2275-9. doi: 10.1126/science.282.5397.2275.
- de Rooij J, Zwartkruis FJ, Verheijen MH, et al. Epac is a Rap1 guanine-nucleotide-exchange factor directly activated by cyclic AMP. *Nature*. 1998 Dec 3;396(6710):474-7. doi: 10.1038/24884.
- Banerjee U, Cheng X. Exchange protein directly activated by cAMP encoded by the mammalian rapgef3 gene: Structure, function and therapeutics. *Gene*. 2015 Oct 10;570(2):157-67. doi: 10.1016/j.gene.2015.06.063.
- Pereira L, Rehmann H, Lao DH, et al. Novel Epac fluorescent ligand reveals distinct Epac1 vs. Epac2 distribution and function in cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Mar 31;112(13):3991-6. doi: 10.1073/pnas.1416163112.
- Laudette M, Coluccia A, Sainte-Marie Y, et al. Identification of a pharmacological inhibitor of Epac1 that protects the heart against acute and chronic models of cardiac stress. *Cardiovasc Res*. 2019 Oct 1;115(12):1766-1777. doi: 10.1093/cvr/cvz076.
- Boileve A, Romito O, Hof T, et al. EPAC1 and 2 inhibit K⁺ currents via PLC/PKC and NOS/PKG pathways in rat ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2024 Sep 1;327(3):C557-C570. doi: 10.1152/ajpcell.00582.2023.
- Yang Z, Kirton HM, Al-Owais M, et al. Epac2-Rap1 signaling regulates reactive oxygen species production and susceptibility to cardiac arrhythmias. *Antioxid Redox Signal*. 2017 Jul 20;27(3):117-132. doi: 10.1089/ars.2015.6485.
- Pan Y, Liu J, Ren J, et al. Epac: A promising therapeutic target for vascular diseases: A review. *Front Pharmacol*. 2022 Jul 14;13:929152. doi: 10.3389/fphar.2022.929152.
- Крыжановский С.А., Мокров Г.В., Цорин И.Б., и др. Кардиотропные свойства соединения ZMEI-3 — потенциального ингибитора белков Epac. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(4):39-48 [Kryzhanovskii SA, Mokrov GV, Tsorin IB, et al. The cardiotropic properties of ZMEI-3 compound — a potential inhibitor of Epac proteins. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(4):39-48. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2024-4-39-48. EDN: KITWGE
- Chen C, Du J, Feng W, et al. β -Adrenergic receptors stimulate interleukin-6 production through Epac-dependent activation of PKC δ /p38 MAPK signalling in neonatal mouse cardiac fibroblasts. *Br J Pharmacol*. 2012 May;166(2):676-88. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01785.x.
- Jankowski K, Lemay SE, Lozano-Ojalvo D, et al. Pharmacological inhibition of Epac1 protects against pulmonary fibrosis by blocking FoxO3a neddylation. *Eur Respir J*. 2025 Jul 10;2402250. doi: 10.1183/13993003.02250-2024.
- Li CY, Zhang JR, Hu WN, Li SN. Atrial fibrosis underlying atrial fibrillation (Review). *Int J Mol Med*. 2021 Mar;47(3):9. doi: 10.3892/ijmm.2020.4842.
- Li G, Yang J, Zhang D, et al. Research progress of myocardial fibrosis and atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jul 25;9:889706. doi: 10.3389/fcvm.2022.889706.
- Murtaza G, Yarlagadda B, Akella K, et al. Role of the left atrial appendage in systemic homeostasis, arrhythmogenesis, and beyond. *Card Electrophysiol Clin*. 2020 Mar;12(1):21-28. doi: 10.1016/j.ccep.2019.11.004.
- Heijman J, Algalarrondo V, Voigt N, et al. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis. *Cardiovasc Res*. 2016 Apr 1;109(4):467-79. doi: 10.1093/cvr/cvz275.
- Alvarado JD, Zuniga P, Stringer I, et al. Holiday heart syndrome: A literature review. *Cureus*. 2025 Feb 28;17(2):e79816. doi: 10.7759/cureus.79816.
- Willar B, Tran KV, Fitzgibbons TP. Epicardial adipocytes in the pathogenesis of atrial fibrillation: An update on basic and translational studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 20;14:1154824. doi: 10.3389/fendo.2023.1154824.
- Okumura S, Fujita T, Cai W, et al. Epac1-dependent phospholamban phosphorylation mediates the cardiac response to stresses. *J Clin Invest*. 2014 Jun;124(6):2785-801. doi: 10.1172/JCI64784.
- Vliem MJ, Ponsioen B, Schwede F, et al. 8-pCPT-2'-O-Me-cAMP-AM: An improved Epac-selective cAMP analogue. *Chembiochem*. 2008 Sep 1;9(13):2052-4. doi: 10.1002/cbic.200800216.
- Delaunay M, Osman H, Kaiser S, Diviani D. The role of cyclic AMP signaling in cardiac fibrosis. *Cells*. 2019 Dec 26;9(1):69. doi: 10.3390/cells9010069.



Функциональные категории магний-зависимых белков

Громова О. А.^{1,2}, Калачева А. Г.², Торшин И. Ю.¹, Богачева Т. Е.², Rogozin M. A.²,
Гришина Т. Р.², Федотова Л. Э.²

¹ ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН» (ФИЦ ИУ РАН),
Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Иваново, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Магний является одним из основных катионов организма. Точное количество белков протеома, активность которых связана с ионом магния, неизвестно.

Цель. Установление функциональных категорий магний-зависимых белков.

Материалы и методы. Выполнен системно-биологический анализ с применением оригинальных алгоритмов распознавания/классификации магний-зависимых белков и метода функционального связывания, с учётом аннотаций белков, категорий Gene Ontology (GO). Для проверки статистических гипотез использовались параметрические и непараметрические критерии, корреляционный и дисперсионный анализы.

Результаты. Анализ функциональных категорий белков показал, что с биологическими функциями магния было ассоциировано 1503 категории GO. В функциональных реакциях нервной системы принимают участие 172 магний-зависимых белков протеома человека. Эти белки участвуют в гомеостазе нейротрансмиттеров, нейропластичности и в выживании нейронов.

Заключение. Широкая представленность в протеоме человека элемента магния подтверждает его убиквитарное значение в поддержке физиологического состояния в условиях адекватной обеспеченности этим эссенциальным элементом.

Ключевые слова: магний; протеом; магний-зависимые белки; Gene Ontology; системно-биологический анализ; функциональное связывание

Для цитирования:

Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю., Богачева Т. Е., Rogozin M. A., Гришина Т. Р., Федотова Л. Э. Функциональные категории магний-зависимых белков. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(1):68–72. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-68-72>. EDN: WXHJKM

Поступила: 29.01.2026. **В доработанном виде:** 02.03.2026. **Принята к печати:** 23.03.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

Functional categories of magnesium-dependent proteins

Olga A. Gromova¹, Alla G. Kalacheva², Ivan Yu. Torshin¹, Tatiana E. Bogacheva², Mikhail A. Rogozin², Tatiana R. Grishina², Lyubov E. Fedotova²

¹ Federal Research Center "Computer Science and Control", RAS, Moscow, Russian Federation

² Ivanovo State Medical University of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation

Abstract

Background. Magnesium is one of the body's major cations. The exact number of proteins in the proteome whose activity is associated with magnesium is unknown.

Objective. To establish functional categories of magnesium-dependent proteins.

Materials and methods. A systems biology analysis was performed using original algorithms for recognizing and classifying magnesium-dependent proteins and a functional linkage method, taking into account protein annotations and Gene Ontology categories. Parametric and nonparametric tests, correlation analysis, and variance analysis were used to test statistical hypotheses.

Results. Analysis of protein functional categories revealed that 1,503 GO categories were associated with the biological functions of magnesium. A total of 172 magnesium-dependent proteins in the human proteome are involved in functional responses of the nervous system. These proteins are involved in neurotransmitter homeostasis, neuroplasticity, and neuronal survival.

Conclusion. The widespread presence of magnesium in the human proteome confirms its ubiquitous role in supporting physiological function under conditions of adequate supply of this essential element.

Keywords: magnesium; proteome; magnesium-dependent proteins; GeneOntology; systems biology analysis; functional binding

For citations:

Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, Bogacheva TE, Rogozin MA, Grishina TR, Fedotova LE. Functional categories of magnesium-dependent proteins. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2026;(1):68–72. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-68-72>. EDN: WXHJKM

Received: 29.01.2026. **Revision received:** 02.03.2026. **Accepted:** 23.03.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

Магний является одним из главных электролитов организма, принципиально важных для жизнедеятельности клеток всех типов [1]. Ионы магния необходимы для стабилизации структуры двойной спирали ДНК и пространственных структур РНК.

База данных протеома человека (NCBI PROTEIN, UNIPROT, Human Proteome Map др.) включает более 20000 белков [2]. Общее количество белков протеома, активность которых связана с ионом магния, неизвестно. Определение магний-зависимых белков (МЗБ) важно для установления воздействия эссенциального микронутриента на различные функции организма, включая функционирование нервной системы, и, соответственно, описания спектра клинических применений препаратов магния [3].

Целью настоящего исследования является установление функциональных категорий магний-зависимых белков.

Материалы и методы / Materials and methods

Этапы настоящего исследования включали оригинальные алгоритмы распознавания, классификации, выявления магний-связывающих белков протеома человека [4]. На основе понятий элементарных аминокислотных мотивов, позиционной независимости мотивов, эвристической оценки информативности и разрешимости на множествах элементарных мотивов [5] разработаны алгоритмы для вычисления наборов наиболее информативных аминокислотных мотивов, которые используются для аннотации функций белков [6]. Методом функционального связывания, включающим анализ данных о клеточных ролях белков, анализировались полученные списки магний-зависимых белков [7]. Для оценки функциональных

категорий белков использован массив информации международной номенклатуры *Gene Ontology* (GO) [8].

Для статистической обработки результатов исследования использовались: расчёт числовых характеристик случайных величин, проверка статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия χ -квадрат, критерия Вилкоксона–Манна–Уитни и теста Стьюдента. Для статистической обработки материала использовались прикладная программа STATISTICA 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Результаты / Results

Анализ функциональных категорий магний-зависимых белков по международной номенклатуре *Gene Ontology* (GO) (рис. 1А) показал, что, в целом, с биологическими функциями магния было ассоциировано 1503 категории GO. Наибольшие количества белков были в категориях GO «цитозоль», «связывание АТФ», «связывание ионов металлов», «цитоплазма», «плазматическая мембрана» и «ядро клетки»: в каждой из этих категорий представлено более 300 «магниевых» белков. От 100 до 250 магний-зависимых белков представлено в функциональных категориях GO «нуклеоплазма», «клеточная мембрана», «внеклеточная экзосома», «митохондрия», «протеинсерин/треонинкиназы», «связывание ГТФ», «внутриклеточная передача сигналов» и «аппарат Гольджи».

В случае белков, связанных с функционированием нервной системы (рис. 1Б), наиболее представленными были категории, описывающие структурные компоненты нейронов и их соединений: «дендрит» ($n = 47$), «тело нейрона» ($n = 43$), «аксон» ($n = 36$),

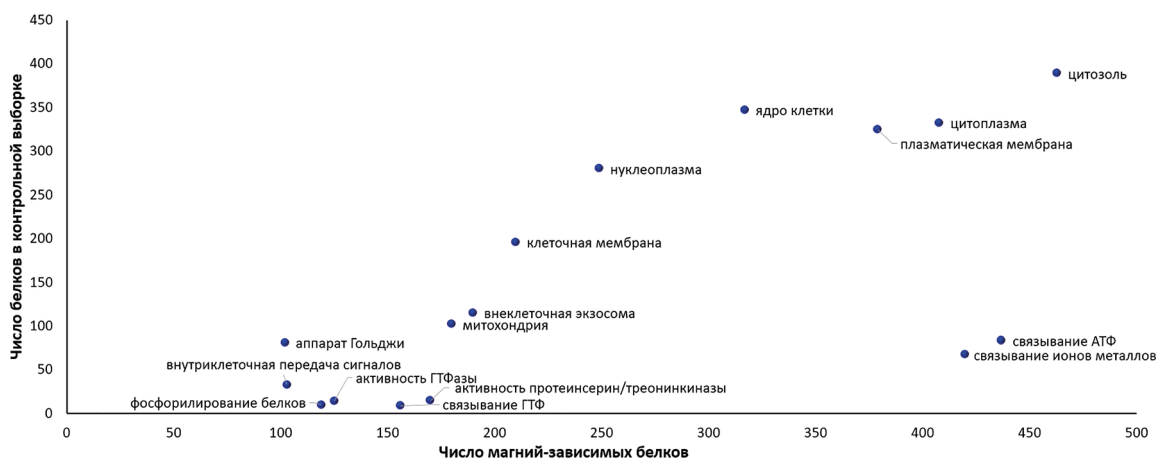


Рис. 1А. Категории Gene Ontology (GO) магний-зависимых белков. А) Основные категории магний-зависимых белков

Fig. 1A. Gene Ontology (GO) categories of magnesium-dependent proteins. А) Main categories of magnesium-dependent proteins

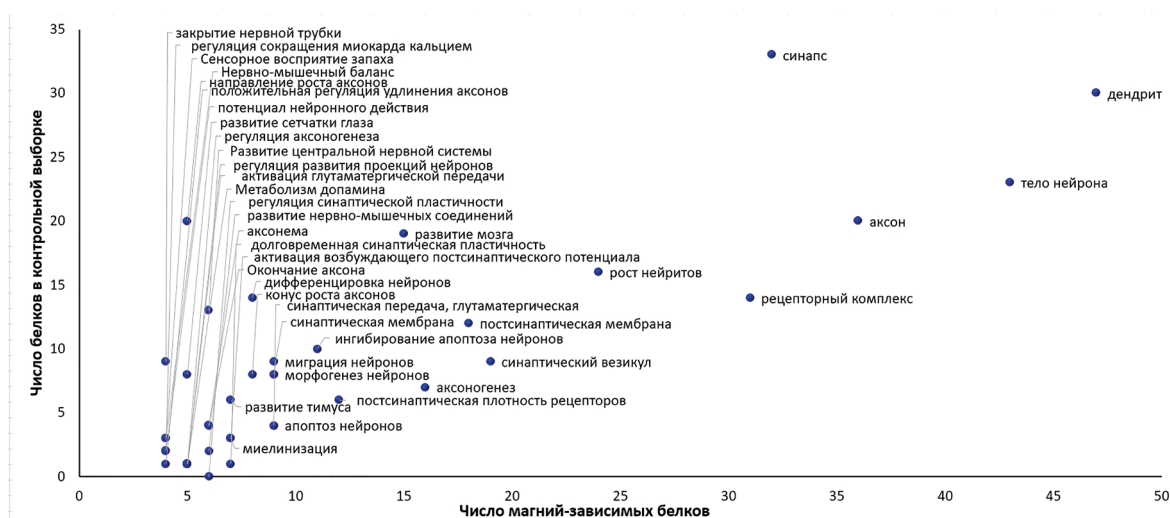


Рис. 1Б. Категории Gene Ontology (GO) магний-зависимых белков. Б) Категории белков, связанные с функционированием нервной системы

Fig. 1B. Gene Ontology (GO) categories of magnesium-dependent proteins. B) Protein categories related to nervous system function

«синапс» ($n = 32$), «рецепторный комплекс» ($n = 31$), «синаптический везикул» ($n = 19$), «постсинаптическая мембрана» ($n = 18$).

От 10 до 24 белков было представлено в категориях, связанных с развитием ЦНС и с нейропротекцией: «рост нейритов» ($n = 24$), «аксоногенез» ($n = 16$), «развитие мозга» ($n = 15$), «ингибирование апоптоза нейронов» ($n = 11$).

Менее 10 магний-зависимых белков входило в каждую из функциональных категорий GO белков, связанных с морфогенезом и миграцией нейронов (конус роста аксонов, дифференцировка нейронов, окончание аксона, миелинизация, аксонома, развитие нервно-мышечных соединений, потенциал нейронного действия, направление роста аксонов, развитие сетчатки глаза, регуляция аксоногенеза, регуляция развития проекций нейронов, положительная регуляция удлинения аксонов) и с синаптической передачей сигналов (глутаматергическая синаптическая передача, синаптическая мембрана, долговременная синаптическая пластичность, активация возбуждающего постсинаптического сигнала, регуляция синаптической пластичности, метаболизм допамина, регуляция сокращения миокарда кальцием).

В целом, анализ функциональных категорий белков показал, что в реализации нейропротекторных, нейротрофических и других «нейротропных» эффектах иона магния участвуют, по крайней мере, 172 магний-зависимых белка протеома человека.

Столь широкая представленность в протеоме человека элемента магния подтверждает его убиквитарное значение в поддержке нормофизиологического состояния

в условиях нормофизиологической обеспеченности этим эссенциальным элементом [9]. Разнопредставленность частот магний-зависимых белков в протеоме указывает на приоритетность обслуживания магнием функций электролитного обмена [10], проводимости нервных сигналов [11], регуляции сократимости миокарда [12], энергетического обмена [13]. Вследствие истощения магниевого депо не только в костях и мышцах [14], но и в головном мозге [15] формируется патофизиологический дрейф, приводящий к гипофункции митохондрий [16], ускорению темпов старения и полиорганной патологии [17].

Заключение / Conclusion

В настоящем исследовании был проведён системно-биологический анализ магний-зависимых белков в контексте их функциональных категорий с использованием современных математических методов топологической теории распознавания. В исследовании был принят во внимание массив информации, имеющийся для магний-зависимых белков по международной номенклатуре GO. Анализ функциональных категорий белков показал, что с биологическими функциями магния было ассоциировано 1503 категории GO. В функциональных реакциях нервной системы принимают участие 172 магний-зависимых белков протеома человека. Эти белки участвуют в гомеостазе нейротрансмиттеров, нейропластичности и в выживании нейронов. Некоторые из белков могут одновременно участвовать во всех этих нейрофизиологических процессах.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Участие авторов

Все авторы приняли равнозначное участие в написании статьи.

Финансирование

Проект осуществлён в рамках текущего финансирования ФИЦ ИУ РАН, без внешнего финансирования.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest, which must be reported in connection with the publication of this article.

Authors' participation

All authors contributed equally to this work.

Funding

The project was implemented within the framework of the current funding of the Federal Research Center of Control Sciences of the RAS, without external funding.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Громова Ольга Алексеевна — профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация; д. м. н., профессор, в. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Российская Федерация
e-mail: unesco.gromova@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
РИНЦ SPIN-код: 6317-9833

Olga A. Gromova — Professor of the Department of Pharmacology FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation; PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation
e-mail: unesco.gromova@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
RSCI SPIN code: 6317-9833

Калачева Алла Геннадьевна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация
Автор ответственный за переписку
e-mail: alla_kalacheva@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-5781>

Alla G. Kalacheva — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology of the FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation
Corresponding autor
e-mail: alla_kalacheva@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-5781>

Торшин Иван Юрьевич — к. ф.-м. н., к. х. н., в. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
РИНЦ SPIN-код: 1375-1114

Ivan Yu. Torshin — PhD, Cand. Sci. (Physics and Mathematics), Cand. Sci. (Chemistry), Leading researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
RSCI SPIN code: 1375-1114

Богачева Татьяна Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>
РИНЦ SPIN-код: 8970-6270

Tatiana E. Bogacheva — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology of the FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>
RSCI SPIN code: 8970-6270

Рогозин Михаил Александрович — аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация
e-mail: tik92@bk.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2744-4268>

Гришина Татьяна Романовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>
РИНЦ SPIN-код: 1241-0701

Федотова Любовь Эдуардовна — к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0778-1562>

Mikhail A. Rogozin — Postgraduate student of the Department of Pharmacology of the FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation
e-mail: tik92@bk.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2744-4268>

Tatiana R. Grishina — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of pharmacology, FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>
RSCI SPIN code: 1241-0701

Lyubov E. Fedotova — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0778-1562>

Список литературы / References

1. Громова О.А. Физиологическая роль и значение магния в терапии (обзор). *Терапевтический архив*. 2004;76(10):58-62. [Gromova OA. Physiological role and significance of magnesium in therapy (review). *Therapeutic archive*. 2004;76(10):58-62. (In Russ.)]. EDN: OKJSCB
2. Громова О. А. (д-р мед. наук, фармакология) Магний и «болезни цивилизации» практическое руководство / О. А. Громова, И. Ю. Торшин. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 799 с. [Gromova OA. Magnesium and the «Diseases of Civilization». Gromova OA, Torshin IYu. Moscow: GEOTAR-Media. 2018. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4527-3.
3. Микронутриенты в неврологии : руководство / О. А. Громова, И. Ю. Торшин; под ред. Е. И. Гусева. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2026. 984 с. [Micronutrients in neurology: a guide. OA Gromova, IYu Torshin; Ed by EI Gusev. Moscow: GEOTAR-Media. 2026. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-9109-6. doi: 10.33029/9704-9109-6-VKN-2026-1-984.
4. Torshin IYu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit. Image Anal*. 2010;20:386-395. doi: 10.1134/S1054661810030156.
5. Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Анализ информативности мотивов на основе критерия разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. *Информатика и её применения*. 2012;6(1):79-90. [Rudakov KV, Torshin IYu. Analysis of the informativeness of motifs based on the solvability criterion in the problem of protein secondary structure recognition. *Informatics and Applications*. 2012;6(1):79-90. (In Russ.)].
6. Torshin IYu. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognit. Image Anal*. 2011;21:652-662. doi: 10.1134/S1054661811040171.
7. Torshin IYu (Ed Gromova OA). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009, In «Bioinformatics in the Post-Genomic Era» series. ISBN 1-60692-217-0.
8. Ashburner M, Ball CA, Blake JA, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat Genet*. 2000 May;25(1):25-9. doi: 10.1038/75556.
9. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., и др. Диагностика дефицита магния. Концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии. *Кардиология*. 2014;10:63-71. [Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, et al. Diagnostics of Magnesium Deficiency and Measurements of Magnesium Concentrations in Biosubstrates in Norm and in Various Pathologies. *Kardiologiya*. 2014;10:63-71. (In Russ.)]. EDN: SXZGGB
10. Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачева А.Г., и др. Метаанализ клинических исследований воздействия оротата магния на сердечно-сосудистую систему. *Терапевтический архив*. 2015;87(6):88-97. [Torshin IYu, Gromova OA, Kalacheva AG, et al. Meta-analysis of clinical trials of cardiovascular effects of magnesium orotate. *Terapevticheskii Arkhiv*

(Ter. Arkh.). 2015;87(6):88-97. (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587688-97. EDN: UKTAXH

11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Курамшина Д.Б. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(12):90-101. [Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, Kuramshina DB. Molecular-biological basics of neuroprotection effects of magnesium. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(12):90-101. (In Russ.)]. EDN: PGEOEL

12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р. О синергизме калия и магния в поддержании функции миокарда. *Кардиология*. 2016;56(3):73-80. [Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, Grishina TR. On synergism of potassium and magnesium in maintenance of myocardial function. *Kardiologiya*. 2016;56(3):73-80. (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2016.3.73-80. EDN: VSYWPT

13. Зангиева З.К., Торшин И.Ю., Громова О.А., Никонов А.А. Содержание микроэлементов в нервной ткани и ишемический инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск*. 2013;113(3-2):30-36. [Zangieva ZK, Torshin IYu, Gromova OA, Nikonov AA. Trace elements in the nervous tissue and ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013;113(3-2):30-36. (In Russ.)]. EDN: PYLYWX

14. Громова О.А., Никонов А.А. Роль и значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2002;102(12):45. [Gromova OA, Nikonov AA. The role and significance of magnesium in the pathogenesis of diseases of the nervous system. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2002;102(12):45. (In Russ.)]. EDN: VDJKNE

15. Громова О.А. Нейротрофическая система мозга: нейропептиды, макро- и микроэлементы, нейротрофические препараты. Лекция. *Международный неврологический журнал*. 2007;(2):94-104. [Gromova OA. Neurotrophic system of the brain: neuropeptides, macro- and microelements, neurotrophic drugs. Lecture. *International Neurological Journal*. 2007;(2):94-104. (In Russ.)]. EDN: PFKIIN

16. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., и др. Систематический анализ магнийзависимых митохондриальных белков. *Кардиология*. 2014;54(9):86-92. [Gromova OA, Torshin IYu, Rudakov KV, et al. Systematic analysis of magnesium dependent mitochondrial proteins. *Kardiologiya*. 2014;54(9):86-92. (In Russ.)]. EDN: SXWQVT

17. Гаранин А.А., Громова О.А., Богачева Т.Е. Экспериментальные модели старения. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(4):17-21. [Garanin AA, Gromova OA, Bogacheva TE. Experimental models of aging. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(4):17-21. (In Russ.)]. doi: 10.37489/2587-7836-2024-4-17-21. EDN: VMQTRD



Изучение состояния сократительной функции сердца и динамики изменения его геометрии в острейшую фазу переднего трансмурального инфаркта миокарда у крыс с алкогольной кардиомиопатией

Ионова Е. О., Цорин И. Б., Вититнова М. Б., Столярук В. Н., Рощевская И. М.,
Крыжановский С. А.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Цель исследования. Изучение особенностей изменения геометрии левого желудочка сердца и его инотропной функции в острейшую фазу инфаркта миокарда (ИМ) у крыс со сформировавшейся алкогольной кардиомиопатией (АКМП).

Материалы и методы. Эксперименты проводили на разработанной нами трансляционной модели АКМП у крыс, согласно которой эта патология формируется через 24 недели принудительного приёма 10 % раствора этанола. ИМ воспроизводили путём одномоментной перевязки нисходящей коронарной артерии на 1–2 мм ниже места её выхода из-под ушка левого предсердия.

Результаты. Показано, что у крыс с АКМП уже в первые минуты от воспроизведения острого инфаркта миокарда сердце теряет свою физиологическую форму и становится шарообразным. Изменение геометрии сердца протекает на фоне значимого ($p = 0,001$) снижения инотропной функции левого желудочка \approx на 30 %, тогда как у контрольных животных снижение составляет \approx 15 %.

Заключение. У животных со сформировавшейся АКМП инфаркт миокарда протекает более тяжело, чем у интактных, в частности у них достаточно велик риск формирования аневризмы левого желудочка сердца и, следовательно, риск развития тяжёлой, прогрессирующей сердечной недостаточности с высокой вероятностью внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: алкогольная кардиомиопатия; инфаркт миокарда; размеры и сократимость левого желудочка сердца; внезапная смерть; крысы

Для цитирования:

Ионова Е. О., Цорин И. Б., Вититнова М. Б., Столярук В. Н., Рощевская И. М., Крыжановский С. А. Изучение состояния сократительной функции сердца и динамики изменения его геометрии в острейшую фазу переднего трансмурального инфаркта миокарда у крыс с алкогольной кардиомиопатией. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(1):73–79. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-73-79>. EDN: UIVRZJ

Поступила: 06.12.2025. **В доработанном виде:** 20.01.2026. **Принята к печати:** 04.03.2026. **Опубликована:** 30.03.2026.

Study of the state of contractile function of the heart and the dynamics of changes in its geometry in the acute phase of anterior transmural myocardial infarction in rats with alcoholic cardiomyopathy

Ekaterina O. Ionova, Iosif B. Tsorin, Marina B. Vititnova, Valeriy N. Stolyaruk, Irina M. Roshchevskaya, Sergey A. Kryzhanovskii
Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Objective. To study the features of changes in the geometry of the left ventricle of the heart and its inotropic function in the acute phase of myocardial infarction (MI) in rats with established alcoholic cardiomyopathy (ACMP).

Materials and methods. The experiments were carried out on a translational model of ACMP in rats that we developed, according to which this pathology is formed after 24 weeks of forced intake of 10 % ethanol solution. MI was reproduced by one-stage ligation of the descending coronary artery 1–2 mm below the place of its exit from under the left atrial appendage.

Results. It was shown that in rats with ACMP, already in the first minutes after the reproduction of acute myocardial infarction, the heart loses its physiological shape and becomes spherical. The change in the geometry of the heart occurs against the background of a significant ($p = 0.001$) decrease in the inotropic function of the left ventricle by \approx 30 %, while in control animals the decrease is \approx 15 %.

Conclusion. In animals with formed ACMP, myocardial infarction is more severe than in intact animals, in particular, they have a fairly high risk of developing an aneurysm of the left ventricle of the heart and, consequently, the risk of developing severe, progressive heart failure with a high probability of sudden cardiac death.

Keywords: alcoholic cardiomyopathy; myocardial infarction; size and contractility of the left ventricle of the heart; sudden death; rats

For citations:

Ionova EO, Tsorin IB, Vititnova MB, Stolyaruk VN, Roshchevskaya IM, Kryzhanovskii SA. Study of the state of contractile function of the heart and the dynamics of changes in its geometry in the acute phase of anterior transmural myocardial infarction in rats with alcoholic cardiomyopathy. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2026;(1):73–79. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-1-73-79>. EDN: UIVRZJ

Received: 06.12.2025. **Revision received:** 20.01.2026. **Accepted:** 04.03.2026. **Published:** 30.03.2026.

Введение / Introduction

Согласно материалам доклада ВОЗ «Глобальное бремя болезней» за 2019 год, злоупотребление алкоголем является значимым фактором риска по показателю количества лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (DALY), на которые приходится 3,7 % DALY во всех возрастных группах, при этом за период с 1990 по 2019 гг. этот показатель вырос на 37 % [1]. Также показано, что злоупотребление алкоголем является основным фактором риска инвалидизации у людей в возрасте от 25 до 49 лет и представляет собой первую предотвратимую причину заболеваний в этой возрастной группе [1]. Наиболее часто встречающимся соматическим осложнением, которое вызывает хроническое злоупотребление алкоголем, является алкогольная кардиомиопатия (АКМП) — приобретённая форма дилатационной кардиомиопатии, которая служит ведущей (50–60 % случаев) причиной смерти больных хроническим алкоголизмом [2]. На долю АКМП приходится примерно 35 % от всех неишемических кардиомиопатий [3]. У хронических алкоголиков со сформировавшейся АКМП на фоне постоянного приёма алкоголя летальность значимо выше, чем у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией [4]. Необходимо подчеркнуть, что в структуре летальности от АКМП внезапная сердечная смерть (ВС) составляет 30–40 % [5, 6]. Среди всех причин, вызывающих внезапную сердечную смерть, АКМП занимает второе место, уступая по этому показателю лишь острому коронарному синдрому (ОКС) [7, 8]. Более того, АКМП является наиболее распространённой причиной ВС от неишемических причин у пациентов в возрасте от 40 до 59 лет [6]. Данные о вкладе ишемической болезни, в частности ОКС, в развитие ВС у пациентов со сформировавшейся АКМП до настоящего времени в литературе не представлены, однако имеются сообщения о том, что среди тех, кто умер от АКМП, у 8,4 % был диагностирован коронарный стеноз с уменьшением просвета сосудов не менее чем на 50 % [9]. Нельзя исключить, что одной из возможных причин возникновения ВС у пациентов со сформировавшейся АКМП может явиться ОКС, а именно его острейшая фаза.

Цель исследования / Objective. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей изменения геометрии левого желудочка сердца и его инотропной функции в острейшую фазу инфаркта миокарда у крыс со сформировавшейся АКМП.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. Опыты проведены на белых беспородных крысах самцах с начальной массой 180–200 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских

технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая», имеющих ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья и прошедших 15-суточный карантин в виварии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий». Животных содержали в индивидуальных стандартных пластиковых клетках, с предоставлением брикетированного корма *ad libitum* при регулируемом 12/12 световом режиме (light off at 08-00 am). Условия содержания животных соответствовали ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» (Переиздание) и ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (Переиздание). Все работы с лабораторными животными были выполнены в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур, принятых в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/EEC)) и «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Животные получали стандартный брикетированный корм ПК-120-1 (ООО «Лабораторснаб», РФ).

Дизайн исследования. Животные были рандомизированы на 2 группы: 1-я ($n = 8$) — контроль (инфаркт миокарда у интактных крыс), 2-я ($n = 10$) — АКМП (инфаркт миокарда у крыс с АКМП). Перед началом эксперимента животных наркотизировали (уретан 1300 мг/кг, в/б) и помещали в положении на спине на подогреваемый столик для мелких лабораторных животных «Surgi Suite» (Kent Scientific Corporation, США). Затем животных переводили на искусственную вентиляцию лёгких при помощи аппарата ИВЛ «Model 7025» (Ugo Basele, Италия).

Метод воспроизведения АКМП. Эксперименты проводили на разработанной нами ранее трансляционной модели АКМП у крыс [10]. Для моделирования АКМП животных в течение 6 месяцев подвергали принудительной алкоголизации путём предоставления в качестве единственного источника жидкости 10 % раствора этанола. Среднесуточное потребление алкоголя в пересчёте на чистый этанол колебалось в пределах 5,0–6,5 г/кг. Показано, что через 24 недели принудительной алкоголизации у животных развивается алкогольная кардиомиопатия, воспроизводящая основные клинико-диагностические признаки этого заболевания.

Метод воспроизведения острого инфаркта миокарда (ОИМ). ОИМ воспроизводили путём одномоментной перевязки нисходящей коронарной артерии на 1–2 мм ниже места её выхода из-под ушка левого предсердия.

Эхокардиографическое исследование. Измерения производили в условиях открытой грудной клетки в одномерном М- и двухмерном В-модальных режимах при положении датчика эхокардиографа в парастернальной позиции по длинной оси сердца. В М-модальном режиме оценивали конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический (КДР) размеры левого желудочка сердца. Затем по методу Teichholz рассчитывали показатель сократительной функции сердца — фракцию выброса (ФВ). Помимо этого, оценивали такие показатели, как толщина передней стенки левого желудочка в систолу (ТПСс) и диастолу (ТПСд), толщина задней стенки левого желудочка в систолу (ТЗСс) и диастолу (ТЗСд), сократимость передней стенки левого желудочка (СУПС), сердечный индекс. Оценку эхокардиографических показателей проводили, как минимум, по пяти последовательным сердечным циклам. Все измерения выполняли в соответствии с Рекомендациями Американского общества и Европейской ассоциации по эхокардиографии [11]. В работе использовали цифровой ультразвуковой эхокардиограф «DC-60» (Mindray, Китай) с электронным фазированным датчиком P10-4E (5,0/11,0 МГц).

Статистическая обработка данных. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка, гомогенность дисперсий — по Левену. Так как распределение выборок было близко нормальному и дисперсии гомогенны, то для определения статистической значимости различий использовали дисперсионный анализ повторных измерений с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Дункану. Результаты представляли в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Изменения считали статистически значимыми при вероятности ошибки первого рода $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В качестве сертифицированной модели АКМП у крыс мы использовали ранее разработанную нами трансляционную модель этой патологии [10], нашедшую признание и цитируемую в западной литературе [12]. Согласно результатам эхокардиографических исследований, у крыс в течение 24 недель в принудительном порядке потреблявших 10 % раствор этанола, КСР и КДР размеры левого желудочка (ЛЖ) сердца по сравнению с контрольными животными увеличились соответственно на 36,5 % ($p = 0,008$) и 15,2 % ($p = 0,017$), тогда как ФВ, характеризующая инотропный статус левого желудочка, значительно ($p = 0,001$) снизилась с $89,0 \pm 1,8$ до $78,1 \pm 1,5$ (табл. 1). Зарегистрированные изменения свидетельствуют о формировании у крыс основной группы эхокардиографических признаков алкоголь-обусловленной дилатационной АКМП (дилатация ЛЖ и сни-

жение его сократительной функции), что практически полностью соответствует таковым, известным для человека при данной патологии [13]. Известно, что у взрослого здорового человека в состоянии покоя ФВ в среднем колеблется в пределах 50–60 % [14].

Планируя эту серию экспериментов, мы предполагали показать, как нам казалось, очевидную вещь, что острый инфаркт миокарда у крыс с АКМП с первых минут своего возникновения протекает существенно тяжелее, чем у контрольных животных без АКМП. Вместе с тем, полученные результаты, на первый взгляд, не соответствовали вышеуказанной концепции. Так, например, у контрольных крыс к 15-й минуте ишемии КСР увеличился на 63 % (с $2,46 \pm 0,17$ мм до $4,03 \pm 0,30$ мм), в то время как у крыс с АКМП лишь на 45 % (с $3,41 \pm 0,16$ до $4,94 \pm 0,27$). То же касается и ФВ — у контрольных крыс к 15-й минуте ишемии она снизилась на 19 % (с $89,0 \pm 1,8$ % до $72,2 \pm 2,5$ %), а у крыс с АКМП на 15 % (с $78,1 \pm 1,5$ % до $66,6 \pm 2,1$ %). Близкая картина наблюдалась и на 30-й минуте ишемии (рис. 1, табл. 1).

Однако последующий анализ полученных результатов опроверг первичное заключение и заставил задуматься о возможных совместимых с жизнью величинах патологических изменений геометрии сердца. В нашем случае у крыс с АКМП инфаркт миокарда воспроизводили на фоне сформировавшейся АКМП, т. е. на фоне алкоголь-обусловленной хронической сердечной недостаточности. У этих животных перед воспроизведением инфаркта миокарда КСР уже был увеличен \approx на 40 %, т. е. фактическое увеличение КСР к 15-й минуте ишемии близко к 90 % (табл. 1). Аналогичный расчёт свидетельствует о том, что у крыс с АКМП фактическое увеличение КДР составляет 50 %, а у интактных крыс оно более чем вдвое меньше (19 %). Аналогичным образом, фактически меняются все регистрируемые показатели, отражающие геометрию левого желудочка сердца (табл. 1), что позволяет говорить о том, что у животных с АКМП уже в первые минуты от воспроизведения острого инфаркта миокарда сердце теряет свою физиологическую форму и становится шарообразным, что гемодинамически крайне неблагоприятно.

Эти изменения геометрии протекают на фоне фактического снижения ФВ (инотропной функции) левого желудочка сердца — к 15-й минуте ишемии на 25 % и к 30-й минуте на 30 %. Столь значительное снижение ФВ, по всей видимости, связано с потерей передней стенкой левого желудочка сократительной способности: если у контрольных крыс во время систолы передняя стенка левого желудочка сокращается практически так же, как и до перевязки коронарного сосуда — её утолщение к 30-й минуте ишемии снижается только на 9 %, то у крыс с АКМП это снижение составляет 58 % — с $68,4 \pm 4,6$ % до $29,3 \pm 4,5$ % (табл. 1). Такое падение сократимости передней стенки во время систолы прогностически неблагоприятно, поскольку

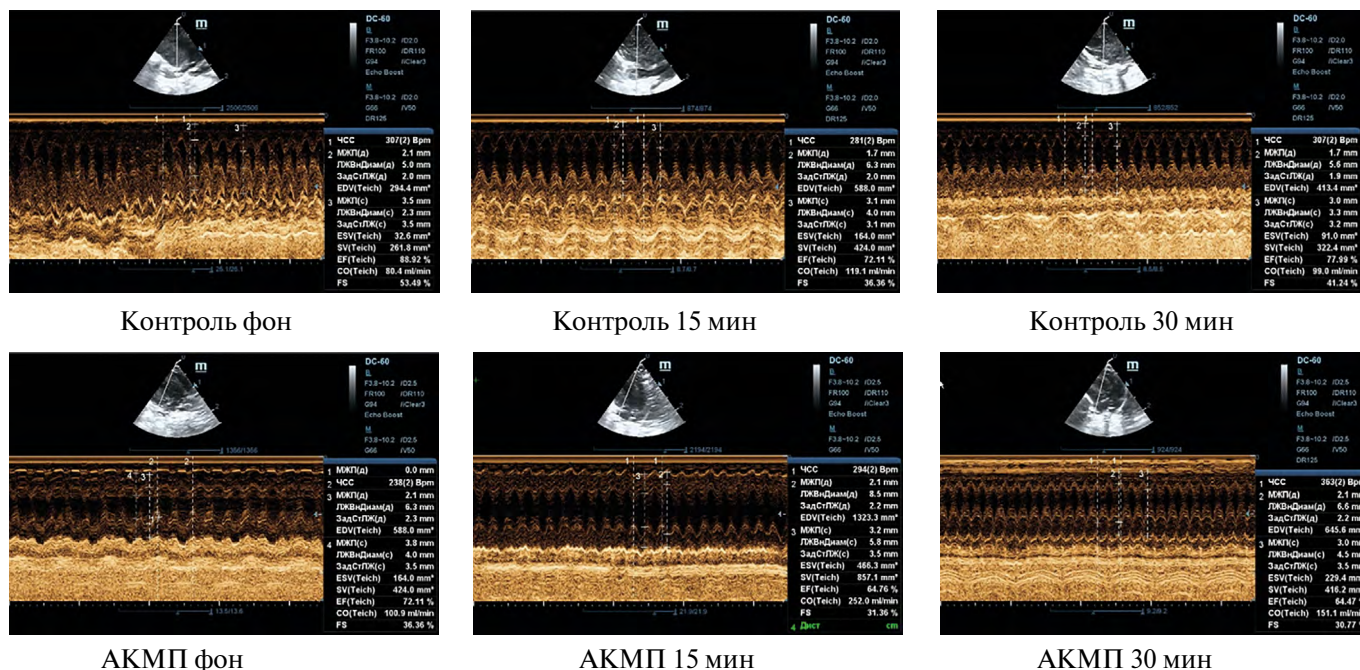


Рис. 1. Оригинальные эхокардиограммы крысы № 5 контрольной группы (верхний ряд) и крысы № 12 с АКМП (нижний ряд). Слева направо: исходный уровень перед перевязкой коронарной артерии и через 15 и 30 минут после перевязки
Fig. 1. Original echocardiograms of rat No. 5 from the control group (top row) and rat No. 12 with ACMP (bottom row). From left to right: baseline before coronary artery ligation and 15 and 30 minutes after ligation

Таблица 1

Изменения сократительной функции и геометрии сердца, возникающие в острой фазе переднего трансмурального инфаркта миокарда у наркотизированных крыс (уретан 1300 мг/кг в/б) со сформировавшейся алкогольной кардиомиопатией

Table 1

Changes in contractile function and geometry of the heart occurring in the acute phase of anterior transmural myocardial infarction in anesthetized rats (urethane 1300 mg/kg i.p.) with established alcoholic cardiomyopathy

Показатель	Группа	n	Исходный уровень перед перевязкой коронарной артерии	15 мин окклюзии коронарной артерии	30 мин окклюзии коронарной артерии
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	Контроль	8	2,46±0,17	4,03±0,30 p < 0,001	4,00±0,25 p < 0,001
	АКМП	10	3,41±0,16 p ₁ =0,008	4,94±0,27 p < 0,001; p ₁ =0,026	4,74±0,22 p < 0,001; p ₁ =0,083
ТЗС систол., мм	Контроль	8	3,63±0,07	3,33±0,09 p < 0,001	3,34±0,08 p < 0,001
	АКМП	10	3,46±0,10 p ₁ =0,19	3,39±0,08 p = 0,30; p ₁ =0,62	3,39±0,09 p = 0,27; p ₁ =0,69
ТПС систол., мм	Контроль	8	3,66±0,11	3,08±0,18 p < 0,001	3,08±0,15 p < 0,001
	АКМП	10	3,53±0,10 p ₁ =0,52	2,77±0,16 p < 0,001; p ₁ =0,16	2,66±0,14 p < 0,001; p ₁ =0,06
Конечно-систолический объём ЛЖ, мм ³	Контроль	8	42,5±12,6	181,6±43,3 p < 0,001	177,9±28,9 p < 0,001
	АКМП	10	107,0±11,2 p ₁ =0,001	308,8±38,7 p < 0,001; p ₁ =0,005	265,6±25,9 p < 0,001; p ₁ =0,051
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	Контроль	8	5,33±0,21	6,34±0,36 p < 0,001	6,58±0,34 p < 0,001
	АКМП	10	6,09±0,19 p ₁ =0,017	7,44±0,33 p < 0,001; p ₁ =0,021	7,15±0,30 p < 0,001; p ₁ =0,18
ТЗС диастол., мм	Контроль	8	2,36±0,06	2,30±0,07 p = 0,12	2,23±0,06 p = 0,002
	АКМП	10	2,23±0,06 p ₁ =0,18	2,19±0,05 p = 0,34; p ₁ =0,28	2,13±0,05 p = 0,023; p ₁ =0,34
ТПС диастол., мм	Контроль	8	2,35±0,08	2,01±0,12 p = 0,011	2,04±0,11 p = 0,017
	АКМП	10	2,10±0,08 p ₁ =0,086	2,05±0,07 p = 0,68; p ₁ =0,81	2,06±0,07 p = 0,73; p ₁ =0,88
СУПС, %	Контроль	8	57,2±5,1	54,3±5,3 p = 0,53	52,5±5,0 p = 0,34
	АКМП	10	68,4±4,6 p ₁ =0,11	34,5±4,7 p < 0,001; p ₁ =0,010	29,3±4,5 p < 0,001; p ₁ =0,003
Конечно-диастолический объём ЛЖ, мм ³	Контроль	8	374,0±48,1	625,3±112,0 p = 0,007	695,9±89,2 p = 0,001
	АКМП	10	534,2±43,0 p ₁ =0,024	948,9±100,2 p < 0,001; p ₁ =0,015	837,1±79,8 p = 0,002; p ₁ =0,24
Фракция укорочения ЛЖ, %	Контроль	8	53,9±2,0	37,1±2,6 p < 0,001	39,8±1,4 p < 0,001
	АКМП	10	41,8±1,6 p ₁ <0,001	32,6±2,0 p < 0,001; p ₁ =0,085	33,5±1,4 p < 0,001; p ₁ =0,018
Фракция выброса ЛЖ, %	Контроль	8	89,0±1,8	72,2±2,5 p < 0,001	75,7±1,6 p < 0,001
	АКМП	10	78,1±1,5 p ₁ <0,001	66,6±2,1 p < 0,001; p ₁ =0,050	62,0±1,7 p < 0,001; p ₁ =0,011
ЧСС, уд/мин	Контроль	8	234±16	293±16 p < 0,001	298±21 p < 0,001
	АКМП	10	238±15 p ₁ =0,87	303±15 p < 0,001; p ₁ =0,071	304 p < 0,001; p ₁ =0,082
Сердечный индекс, мл/мин/кг	Контроль	8	135,5±19,0	220,1±43,9 p = 0,019	263,0±34,4 p < 0,001
	АКМП	10	186,7±17,0 p ₁ =0,061	359,4±39,2 p < 0,001; p ₁ =0,007	317,0±30,7 p < 0,001; p ₁ =0,25

Примечания: 1) Показаны средние арифметические и их стандартные ошибки; 2) p – по отношению к исходному уровню; 3) p₁ – по отношению к интактным крысам; 4) Обозначения: ТЗС – толщина задней стенки, ТПС – толщина передней стенки, СУПС – систолическое утолщение передней стенки.

Notes: 1) The arithmetic means and their standard errors are shown; 2) p – in relation to the initial level; 3) p₁ – in relation to intact rats; 4) Designations: ТЗС – thickness of the posterior wall, ТПС – thickness of the anterior wall, СУПС – systolic thickening of the anterior wall.

свидетельствует о высоком риске как формирования аневризмы левого желудочка сердца, так и разрыва сердца. Известно, что у взрослого здорового человека в состоянии покоя ФВ в среднем колеблется в пределах 50–55–60 % [14]. Если экстраполировать величину снижения ФВ на человека, то получится, что к 30-й минуте ишемии величина ФВ составляет $\approx 35\text{--}40\%$, что, согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества за 2020 год «Хроническая сердечная недостаточность», позиционируется как ХСН с низкой фракцией выброса ($\leq 40\%$), и прогностически также не благоприятно [15]. Известно, что низкая ФВ, так же как и величина дилатации ЛЖ сердца, рассматриваются как возможные предикторы ВС, и чем больше диаметр ЛЖ и/или ниже его ФВ, тем потенциально выше риск возникновения ВС [16, 17]. Так, например, согласно данным Маастрихтского регистра (более 180 000 участников)

остановки кровообращения ВС регистрировались у пациентов с ФВ $\geq 50\%$ в 1,4 % случаев, с ФВ 31–40 % — в 5,1 % случаев, а с ФВ $\leq 30\%$ — в 7,5 % случаев [18].

Заключение / Conclusion

Таким образом, полученные в настоящей серии экспериментов данные позволяют с определённой долей уверенности говорить о том, что у животных со сформировавшейся АКМП инфаркт миокарда протекает более тяжело, чем у интактных животных, в частности у них достаточно велик риск формирования аневризмы левого желудочка сердца и, следовательно, риск развития тяжёлой, прогрессирующей сердечной недостаточности с высокой вероятностью внезапной сердечной смерти.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Ионова Екатерина Олеговна — к. м. н., с. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ionova_eo@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0154-722X>

РИНЦ SPIN-код: 5042-1952

Ekaterina O. Ionova — PhD, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: ionova_eo@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0154-722X>

RSCI SPIN code: 5042-1952

Цорин Иосиф Борисович — д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: tsorin_ib@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>

РИНЦ SPIN-код: 4015-3025

Iosif B. Tsorin — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: tsorin_ib@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>

RSCI SPIN code: 4015-3025

Вититнова Марина Борисовна — к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: vititnova_mb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>
РИНЦ SPIN-код: 1901-8919

Marina B. Vititnova — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: vititnova_mb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>
RSCI SPIN code: 1901-8919

Столярук Валерий Николаевич — к. м. н., с. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: stolyaruk_vn@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-427X>
РИНЦ SPIN-код: 3405-8229

Valeriy N. Stolyaruk — PhD, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: stolyaruk_vn@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-427X>
RSCI SPIN code: 3405-8229

Рощевская Ирина Михайловна — д. б. н., профессор, член-корреспондент РАН, г. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: compcard@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6108-1444>
РИНЦ SPIN-код: 5424-2991

Irina M. Roshchevskaya — PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, Corresponding Member RAS, Chief Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: compcard@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6108-1444>
RSCI SPIN code: 5424-2991

Крыжановский Сергей Александрович — д. м. н., зав. лабораторией фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
РИНЦ SPIN-код: 6596-4865

Sergey A. Kryzhanovskii — PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
RSCI SPIN code: 6596-4865

Список литературы / References

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1223–1249. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
2. Бохан Н.А., Мандель А.И., Максименко Н.Н., Михалева Л.Д. Смертельные исходы при алкогольной зависимости. *Наркология*. 2007;12:37–40. [Bohan NA, Mandel AI, Maximenko NN, Mihaleva LD. Lethal outcomes in alcoholism. *Narcology*. 2007;12:37–40. (In Russ.)].
3. Figueredo VM, Patel A. Detrimental Effects of Alcohol on the Heart: Hypertension and Cardiomyopathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2023 Oct 17;24(10):292. doi: 10.31083/j.rcm2410292.
4. Fauchier L, Babuty D, Poret P, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2000 Feb;21(4):306–14. doi: 10.1053/euhj.1999.1761.

5. Corović N, Duraković Z, Misigoj-Duraković M. Dispersion of the corrected QT and JT interval in the electrocardiogram of alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 Jan;30(1):150–4. doi: 10.1111/j.1530-0277.2006.00018.x.

6. Guzzo-Merello G, Segovia J, Dominguez F, et al. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2015 Jan;3(1):78–86. doi: 10.1016/j.jchf.2014.07.014. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25458176.

7. Ковалев А.В., Морозов Ю.Е., Самоходская О.В., Березников А.В. Алкоголь-ассоциированная смертность в России (по материалам 2011–2016 гг.). *Судебно-медицинская экспертиза*. 2017;60(6):4–8. [Kovalev AV, Morozov IuE, Samokhodskaja OV, Bereznikov AV. Alcohol-associated mortality in Russia (based on the materials for the period from 2011 till 2016). *Forensic Medical Expertise*. 2017;60(6):4–8. (In Russ.)]. doi: 10.17116/sudmed20176064-8.

8. Hookana E, Junttila MJ, Puurunen VP, et al. Causes of nonischemic sudden cardiac death in the current era. *Heart Rhythm*. 2011 Oct;8(10):1570-5. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.06.031.
9. Hietanen S, Herajärvi J, Junttila J, et al. Characteristics of subjects with alcoholic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Heart*. 2020 May;106(9):686-690. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315534.
10. Крыжановский С.А., Колик Л.Г., Цорин И.Б., и др. Алкогольная кардиомиопатия: трансляционная модель. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;163(5):582-586. [Kryzhanovskii SA, Kolic LG, Tsorin IB, et al. Alcoholic cardiomyopathy: Translation model. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(5):627-631. (In Russ.)]. doi: 10.1007/s10517-017-3865-0.
11. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63. doi: 10.1016/j.echo.2005.
12. Argo A, Pitingaro W, Puntarello M, et al. A Comprehensive Review on Alcohol Abuse Disorder Fatality, from Alcohol Binges to Alcoholic Cardiomyopathy. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Jun 5;14(11):1189. doi: 10.3390/diagnostics14111189.
13. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016 Jun 14;37(23):1850-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727.
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
15. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
16. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, et al; MUSTT Investigators. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: an analysis of patients enrolled in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation*. 2002 Nov 5;106(19):2466-72. doi: 10.1161/01.cir.0000037224.15873.83.
17. Narayanan K, Reinier K, Teodorescu C, et al. Left ventricular diameter and risk stratification for sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc*. 2014 Sep 16;3(5):e001193. doi: 10.1161/JAHA.114.001193.
18. Santangeli P, Dello Russo A, Casella M, et al. Left ventricular ejection fraction for the risk stratification of sudden cardiac death: friend or foe? *Intern Med J*. 2011 Jan;41(1a):55-60. doi: 10.1111/j.1445-5994.2010.02371.x.1.



Жердев Владимир Павлович

к 80-летию со дня
рождения

От редакции

25 марта 2026 г. исполняется 80 лет со дня рождения выдающегося учёного, профессора Владимира Павловича Жердева, стоявшего у истоков развития отечественной фармакокинетики. Владимир Павлович встречает свой юбилей, продолжая активно работать в лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», которой он отдал 40 лет жизни, сформировав принципы исследования этой части фармакологической науки, сохраняющие свою значимость и в меняющихся условиях современной жизни.

Доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ Владимир Павлович Жердев родился в городе Ямполь Винницкой области. В 1970 г. закончил медико-биологический факультет 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова по специальности «врач-биохимик». В этом же году поступил в аспирантуру НИИ фармакологии АМН СССР. В 1975 г. защитил диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук под руководством академика АМН СССР Закусова В.В. и кандидата медицинских наук Вихляева Ю.И.

В 1985 г. под руководством академика РАМН Вальдмана А.В. защитил диссертацию на соискание учёной степени доктора медицинских наук и был назначен на должность заведующего лабораторией фармакокинетики НИИ фармакологии АМН СССР, которую занимает до настоящего времени. В 1991 г. ему присвоено учёное звание профессор по специальности «фармакология», а в 2003 г. — Заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

Научные исследования Жердева В.П. в области фармакокинетики и биофармации показывают важность и необходимость изучения особенностей фармакокинетики на этапе создания и продвижения в практику привилегированных молекул фармакологически активных веществ, обладающих различными видами активности.

В исследованиях Жердева В.П. и возглавляемого им коллектива сотрудников разработаны методики количественного определения оригинальных и воспроизведённых препаратов в различных рядах химических соединений (производные фенотиазина, 1,4-бензодиазепина, адамантана, бензимидазола, 3-оксипиридина, коротких пептидов и др.) в биоматериале. Для выполнения поставленных задач используются современные аналитические методы (высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия и др.), отличающиеся высокой точностью, чувствительностью, селективностью и воспроизводимостью. За внедрение новых методов и создание лекарственных средств Жердев В.П. награждён орденом «Знак Почёта», двумя бронзовыми медалями ВДНХ, знаком «Отличнику Здравоохранения», медалью «В память 850-летия Москвы», а также юбилейной медалью «300 лет Российской академии наук».

Жердевым В.П. разработана методология проведения доклинических фармакокинетических исследований новых фармакологически активных молекул. Некоторые положения отражены в «Методических рекомендациях по доклиническому изучению фармакокинетики лекарственных средств» (Москва, 2013 г.).

Большую роль в исследованиях Жердева В.П. и сотрудников занимает изучение биотрансформации лекарственных веществ, в особенности на этапе разработки лекарственного препарата. Показана важная роль некоторых метаболитов в проявлении фармакологического действия изучаемых соединений. На базе некоторых идентифицированных метаболитов в настоящее время создаются новые оригинальные лекарственные средства.

Научное направление, разрабатываемое под руководством Жердева В.П., несомненно, является перспективным, имеет большое научное и практическое значение. На протяжении 55 лет это направление, связанное с различными аспектами фармакокинетических и биофармацевтических исследований, активно поддерживалось директорами НИИ фармакологии —

академиками Закусовым В.В., Вальдманом А.В., Середениным С.Б., Дурневым А.Д. В настоящее время в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», являющимся преемником НИИ фармакологии, и. о. генерального директора профессор Дорофеев В.Л., зная эту проблему, уделяет большое внимание этим исследованиям, совершенствованию методов и перспектив их развития.

Жердев В.П. ведёт большую научно-организационную работу. С 1992 по 1998 гг. он был председателем направления «Фармакокинетические и биофармацевтические принципы совершенствования лекарственных препаратов» государственной научно-технической программы «Создание новых лекарственных средств методами химического и биологического синтеза».

Жердев В.П. — член экспертно-квалификационной комиссии Минздрава РФ по аттестации экспертов на право проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

В течение многих лет принимает активное участие в работе диссертационного совета на базе «НИИ фармакологии РАН» и «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

В 2005 году Жердев В.П. был приглашён в редакцию журнала «Клиническая фармакокинетика». Начало организации журнала было связано с публикациями исключительно по фармакокинетическим исследованиям вследствие того, что это научное направление тогда бурно развивалось, а в 2012 г. журнал был переименован уже под новым названием — «Фармакокинетика и фармакодинамика». Главным редактором журнала стал Жердев В.П. Публикации

стали охватывать практически весь спектр фармакологических исследований и в основном посвящены созданию и внедрению новых отечественных оригинальных и перспективных лекарственных средств. При этом следует отметить, что статьям, посвящённым изучению экспериментальной/клинической фармакокинетики, уделялось и уделяется большое внимание, так как информация, приведённая в них, может быть напрямую использована на практике (в аннотации к лекарственным средствам, в терапии и т. д.).

В отличие от европейских стран и США, в РФ отсутствуют специализированные журналы, посвящённые фармакокинетике. Журнал «Фармакокинетика и фармакодинамика» можно считать «флагманом» в этой области на всём «постсоветском пространстве». Это явилось одной из причин включения его с мая 2022 г. в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук РФ. В 2025 г. журнал вошёл в Единый государственный перечень научных изданий — «Белый список».

Владимир Павлович Жердев фармаколог высшей квалификации, подготовил в качестве научного руководителя и научного консультанта 15 кандидатов наук, 6 докторов медицинских, биологических и фармацевтических наук, автор более 500 научных публикаций и 5 монографий.

Редакция журнала и коллеги-учёные поздравляют профессора В.П. Жердева с юбилеем!





Журнал непрерывного профессионального образования «Пациентоориентированная медицина и фармация» создан для развития и внедрения в клиническую практику технологий персонализированной медицины, включая «омиксные» биомаркеры, выбора методов лечения, а также клеточную и генную терапию; улучшения результатов лечения отдельных пациентов в реальной клинической практике с учётом целей, предпочтений, ценностей пациента, а также имеющихся экономических ресурсов, как на уровне пациента, так и на уровне системы здравоохранения.

Сайт журнала: www.patient-oriented.ru



Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clinvest.ru



Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинко-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины.

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru



Журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» ставит своей целью предоставить средство для распространения и форум для обсуждения информации о том, как лекарственные препараты действуют в рутинной медицинской практике. Рубрики журнала включают как оригинальные исследования, так и обзоры использования реальных данных для оценки исходов лечения, принятия обоснованных медицинских решений в отношении лекарственных препаратов, медицинских изделий и других вмешательств.

Сайт журнала: www.myrwd.ru

XXXIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

#ЧИЛ2026

20.04–21.04

ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

22.04–23.04
ТОЛЬКО ТРАНСЛЯЦИИ

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

